



UNIVERZITET U NOVOM SADU
MEDICINSKI FAKULTET NOVI SAD
DOKTORSKE STUDIJE KLINIČKE MEDICINE

**EFIKASNOST DEKONGESTIVNE I PRESOTERAPIJE
KOD PACIJENTKINJA SA LIMFEDEMOM RUKE
NAKON OPERACIJE KARCINOMA DOJKE**

DOKTORSKA DISERTACIJA

Mentori:

Prof. dr Svetlana Popović-Petrović
Prof. dr Snežana Tomašević-Todorović

Kandidat:

Dragana Bojinović-Rodić

Novi Sad, 2016. godine

**UNIVERZITET U NOVOM SADU
MEDICINSKI FAKULTET**

KLJUČNA DOKUMENTACIJSKA INFORMACIJA

Redni broj: RBR	
Identifikacioni broj: IBR	
Tip dokumentacije: TD	Monografska dokumentacija
Tip zapisa: TZ	Tekstualni štampani materijal
Vrsta rada (dipl., mag., dokt.): VR	Doktorska disertacija
Ime i prezime autora: AU	Dragana Bojinović-Rodić
Mentor (titula, ime, prezime, zvanje): MN	Prof. dr Svetlana Popović-Petrović, vanredni profesor, Medicinski fakultet, Univerzitet u Novom Sadu Prof. dr Snežana Tomašević-Todorović, vanredni profesor, Medicinski fakultet, Univerzitet u Novom Sadu
Naslov rada: NR	Efikasnost dekonjestivne i presoterapije kod pacijentkinja sa limfedemom ruke nakon operacije karcinoma dojke
Jezik publikacije: JP	srpski (latinica)
Jezik izvoda: JI	srpski / engleski
Zemlja publikovanja: ZP	Republika Srbija
Uže geografsko područje: UGP	Autonomna Pokrajina Vojvodina
Godina: GO	2016.
Izdavač: IZ	autorski reprint
Mesto i adresa: MA	Medicinski fakultet, Hajduk Veljkova 3, Novi Sad

Fizički opis rada: FO	7 poglavlja, 168 stranica, 3 slike, 44 grafikona, 68 tabela, 1 šema, 175 referenci, 4 priloga.
Naučna oblast: NO	Medicina
Naučna disciplina: ND	Fizikalna medicina i rehabilitacija
Predmetna odrednica, ključne reči: PO	karcinom dojke; limfedem; postoperativne komplikacije; modaliteti fizikalne terapije; ruka; kompresioni zavoji; drenaža; ishod terapije; kvalitet života
UDK broj	618.19-006.6-089-06:616.428-005.9]-08
Čuva se: ČU	Biblioteka Medicinskog fakulteta, Univerzitet u Novom Sadu
Važna napomena: VN	Nema
Izvod: IZ	<p>UVOD. Sekundarni limfedem ruke je relativno česta komplikacija nakon lečenja raka dojke. Iako se kompleksna dekongestivna terapija smatra "zlatnim standardom", još uvek postoji kontroverza o tome da li dodavanje presoterapije daje bolji terapijski efekat. Stoga je cilj ovog istraživanja bio uporediti efikasnost kompleksne dekongestivne fizikalne terapije (KDFT) u odnosu na kompleksnu dekongestivnu fizikalnu terapiju sa presoterapijom na funkcionalni status, nivo bola i kvalitet života kod pacijentkinja sa sekundarnim limfedemom ruke nakon lečenja raka dojke.</p> <p>MATERIJAL I METODE. Prospektivna, randomizovana, paralelna, nemaskirana studija je obuhvatila 108 pacijentkinja sa sekundarnim limfedemom ruke, prosečne starosti $56,8 \pm 8,5$ godina, koje su završile operativno lečenje raka dojke pre $57,4 \pm 46,2$ meseca. One su randomizovane u 2 grupe: KDFT grupa (kontrolna) ili KDFT+presoterapija grupa (eksperimentalna).</p> <p>Protokol KDFT se sastojao od nege kože, manuelne limfne drenaže, kratkoelastične višeslojne bandaže i vežbi. Osim toga, eksperimentalna grupa je primala presoterapiju (intermitentnu pneumatsku kompresiju), 30 minuta dnevno pri pritisku od 40 mm Hg. Oba protokola su se provodila jednom dnevno, pet dana sedmično tokom 3 sedmice. Ispitanice su podučavane za nastavak samostalnog sprovođenja nege kože, manuelne limfne drenaže i vežbi, kao i za nošenje kompresivnog rukava, 3 meseca nakon završetka lečenja.</p> <p>Mere ishoda. Obim ruke, obim pokreta u zglobu ramena, snaga stiska šake, vizuelna analogna skala za bol, upitnik</p>

	<p>Nesposobnost ruke, ramena i šake (DASH) za funkciju ruke i upitnik Funkcionalna analiza lečenja raka dojke dojke sa subskalom 4+ za ruku (FACT-B4+) za kvalitet života su ocenjeni pre, neposredno nakon i 3 meseca nakon završetka lečenja.</p> <p>Za statističku obradu dobijenih podataka korišćene su deskriptivne metode, analiza varijanse (ANOVA) za ponovljena merenja, analiza kovarijanse, Man-Vitni test, hi-kvadrat test i Fišerov egzaktni test, prema potrebi.</p> <p>REZULTATI. Od ukupno 108 randomizovanih ispitanica, analizirane su 102 (51 u svakoj grupi). Nije bilo značajnih razlika u demografskim i kliničkim karakteristikama između dve grupe. ANOVA je pokazala značajan uticaj vremena za sve ispitivane varijable ($p < 0,01$), ali ne i značajnu interakciju vreme-grupa ($0,07 \leq p \leq 0,99$). Tačnije, nije bilo značajne razlike između dve ispitivane grupe u stepenu smanjenja limfedema, obimu pokreta u ramenu, snazi stiska šake, nivou bola, DASH skor i skorovima kvaliteta života merenim FACT -B4+, na kraju tretmana, i nakon 3 meseca praćenja.</p> <p>ZAKLJUČAK. Dodavanje presoterapije kompleksnoj dekonjestivnoj terapiji, ne doprinosi boljem ishodu lečenja kod pacijentkinja sa limfedemom ruke nakon operacije karcinoma dojke u poređenju sa samo dekonjestivnom terapijom.</p>
Datum prihvatanja teme od strane Senata: DP	05.03.2015.
Datum odbrane: DO	
Članovi komisije: (ime i prezime / titula / zvanje / naziv organizacije / status) KO	predsednik: član: član:

**UNIVERSITY OF NOVI SAD
MEDICAL FACULTY**

KEY WORD DOCUMENTATION

Accession number: ANO	
Identification number: INO	
Document type: DT	Monograph documentation
Type of record: TR	Textual printed material
Contents code: CC	PhD Thesis
Author: AU	Dragana Bojinović-Rodić
Mentor: MN	Svetlana Popović-Petrović, MD, PhD, Associate Professor, Medical Faculty, University of Novi Sad Snežana Tomašević-Todorović, MD, PhD, Associate Professor Medical Faculty, University of Novi Sad
Title: TI	Efficacy of decongestive and pressotherapy in patients with lymphedema of the arm after breast cancer treatment
Language of text: LT	Serbian (Latin)
Language of abstract: LA	english / serbian
Country of publication: CP	Republic of Serbia
Locality of publication: LP	Autonomous Province of Vojvodina
Publication year: PY	2016.
Publisher: PU	Author's reprint
Publication place: PP	University of Novi Sad, Faculty of Medicine Hajduk Veljkova 3, Novi Sad

Physical description: PD	7 chapters, 168 pages, 3 images, 44 graphs, 68 tables, 1 scheme, 175 references, 4 appendices
Scientific field SF	Medicine
Scientific discipline SD	Physical Medicine and Rehabilitation
Subject, Key words SKW	Breast Neoplasms; Lymphedema; Postoperative Complications; Physical Therapy Modalities; Arm; Compression Bandages; Drainage; Treatment Outcome; Quality of Life
UC	618.19-006.6-089-06:616.428-005.9]-08
Holding data: HD	University of Novi Sad, Faculty of Medicine Hajduk Veljkova 3, Novi Sad
Note: N	None
Abstract: AB	<p>BACKGROUND. Secondary lymphedema of the arm is a relatively common complication after breast cancer surgery.</p> <p>Although complex decongestive therapy is considered the “golden standard”, there is still a controversy as to whether adding pressotherapy is of any value. Thus, the aim of this study was to compare the efficacy of complex decongestive therapy (CDT) against complex decongestive therapy combined with a pressotherapy on functional status, pain, and quality of life in patients with secondary lymphedema of the arm after breast cancer treatment.</p> <p>METHODS. In this prospective, randomized, parallel, non-blind study, we recruited 108 women, mean age 56.8±8.5 years, with secondary arm lymphedema who completed breast cancer surgery 57.4±46.2 months earlier. They were randomly assigned to a CDT group (control) or CDT+pressotherapy group (experimental). The CDT protocol consisted of skin care, manual lymphatic drainage, short stretch multi-layer compression bandages, and exercises provided by therapists. In addition to that, the experimental group received pressotherapy (intermittent pneumatic compression) for 30 minutes per day at a pressure of 40 mmHg. The treatments were administered once a day, five days a week, for 3 weeks. The subjects were instructed to continue administering the skin care, manual lymphatic drainage, compression sleeve and exercises on their own for 3 months after the end of treatment.</p>

	<p>Outcome measures. Arm circumference, shoulder range of motion, grip strength, visual analog scale for pain, Disability of the Arm, Shoulder and Hand questionnaire (DASH) for the overall arm function, and Functional Analysis of Cancer Treatment- Breast 4+ (FACT-B4+) for quality of life were assessed before, immediately after, and at 3 months after the end of treatment.</p> <p>The statistical analyses included descriptive methods, analysis of variance (ANOVA) for repeated measures, analysis of covariance, Mann-Whitney U- test, chi-square test, and Fisher's exact test, as appropriate.</p> <p>RESULTS. From a total of 108 subjects randomly assigned, 102 completed the entire protocol (51 in each group), and their data were analysed. There were no significant differences in demographic and clinical characteristics between the two groups. The ANOVA revealed significant main effect of Time for all studied variables ($p < 0.01$), but no significant group-by-time interaction ($0.07 \leq p \leq 0.99$). More specifically, there was no significant difference between the two groups in the degree of lymphedema reduction, shoulder range of motion, grip strength, pain, DASH score, and FACT-B4+ scores either at the end of treatment or at 3-month follow-up.</p> <p>CONCLUSIONS. Combining CDT with pressotherapy is no more efficacious than providing CDT alone in patients who present with chronic arm lymphedema after completing breast cancer treatment.</p>
Accepted on Senate on: AS	05.03.2015.
Defended: DE	
Thesis Defend Board: DB	president: member: member:

ZAHVALNICA

Zahvaljujem se mentorima, prof. dr Svetlani Popović-Petrović i prof. dr Snežani Tomašević-Todorović na dostupnosti, agilnosti, strpljenju, stručnoj i prijateljskoj podršci od prijave teze pa do kraja izrade doktorske disertacije.

Posebnu zahvalnost dugujem prof. dr Dobrivoju Stokiću na nesebičnoj pomoći i stručnim savetima koji su mi olakšali realizaciju disertacije.

Zahvaljujem se direktoru Zavoda za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju „Dr Miroslav Zotović“ u Banjaluci, prim. dr Goranu Taliću na materijalnoj pomoći tokom pohađanja doktorskih studija.

Zahvaljujem se zaposlenima na Angiološkom odseku, Odjeljenja IV Zavoda za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju „Dr Miroslav Zotović“ u Banjaluci, načelnici prim. dr Dobrinki Živanić, kolegama, medicinskim sestrama, fizioterapeutima i radnim terapeutima koji su mi pomogli u prikupljanju podataka neophodnih za istraživanje i koji su učestvovali u izvođenju terapijskih protokola.

Veoma sam zahvalna svim pacijentkinjama koje su pristale da učestvuju u ovom istaživanju i na poverenju koje su mi ukazale.

I na kraju, neizmernu zahvalnost dugujem ocu Draganu, sestri Ivani i suprugu Željku na podršci, razumevanju i tehničkoj pomoći tokom izrade disertacije.

Rad posvećujem kćerkama Isidori i Niki.

AUTOR

SADRŽAJ

KLJUČNA DOKUMENTACIJSKA INFORMACIJA	I
KEY WORD DOCUMENTATION	IV
LISTA SKRAĆENICA	XV
1. UVOD	1
1.1. Istorijat	1
1.1.1. Istorijat limfnog sistema	1
1.2. Limfni sistem	2
1.2.1. Anatomska organizacija limfnog sistema	2
1.2.2. Limfni sistem ruke	5
1.2.3. Limfni sistem dojke	6
1.2.4. Osnove fiziologije limfnog sistema	7
1.2.4.1. Homeostaza intersticijske tečnosti i formiranje limfe	7
1.2.4.2. Limfni protok	8
1.2.5. Funkcije limfnog sistema	10
1.3. Limfedem	10
1.3.1. Definicija limfedema	10
1.3.2. Patofiziološki aspekti limfedema	11
1.3.2.1. Insuficijencija limfnog sistema	11
1.3.2.2. Patofiziologija sekundarnog limfedema ruke (SLER) nakon operacije karcinoma dojke	12
1.3.2.3. Hemodinamske promene kod SLER nakon operacije karcinoma dojke	13
1.3.3. Klasifikacija limfedema	15
1.3.3.1. Etiološka klasifikacija	15
1.3.3.1.1. Primarni limfedem	15
1.3.3.1.2. Sekundarni limfedem	15
1.4. Sekundarni limfedem ruke nakon lečenja malignog tumora dojke	16
1.4.1. Definicija SLER	16
1.4.2. Epidemiologija SLER	16

1.4.3.	Faktori rizika za nastanak SLER.....	17
1.4.3.1.	Operacija dojke i aksile kao rizik za nastanak SLER	17
1.4.3.2.	Zračna terapija kao rizik za nastanak SLER	18
1.4.3.3.	Telesna masa kao rizik za nastanak SLER	19
1.4.3.4.	Hemioterapija kao rizik za nastanak SLER	19
1.4.3.5.	Ostali faktori rizika za nastanak SLER	20
1.4.4.	Klinička slika SLER.....	21
1.4.5.	Klasifikacija SLER.....	22
1.4.5.1.	Klasifikacija SLER prema toku	22
1.4.5.2.	Klasifikacija SLER prema ISL	23
1.4.5.3.	Klasifikacija Američkog udruženja za fizikalnu terapiju (American Physical Therapy Association - APTA).....	24
1.4.6.	Dijagnostika SLER.....	24
1.4.6.1.	Klinička merenja	24
1.4.6.1.1.	Merenje obima ekstremiteta na tipičnim mestima	25
1.4.6.1.2.	Volumetrijsko merenje.....	25
1.4.6.1.3.	Perometrija (optoelektronska volumetrija)	25
1.4.6.1.4.	Tonometrija.....	26
1.4.6.1.5.	Bioelektrična impendanca.....	26
1.4.6.2.	Imidžing tehnike	26
1.4.6.2.1.	Limfografija (LG).....	26
1.4.6.2.2.	Limfoscintigrafija (LSG)	27
1.4.6.2.3.	Indociainin zelena limfografija	27
1.4.6.2.4.	Blisko infracrveno fluorescentno snimanje	27
1.4.6.2.5.	Kompjuterizovana tomografija (CT)	28
1.4.6.2.6.	Magnetna rezonanca (MR)	28
1.4.6.2.7.	Duplex ultrasonografija	28
1.4.6.3.	Druge tehnike.....	28
1.5.	Terapija SLER.....	29
1.5.1.	Kompleksna dekongestivna fizikalna terapija (KDFT)	29
1.5.1.1.	Nega kože i noktiju	31

1.5.1.2.	Manuelna limfna drenaža (MLD)	31
1.5.1.3.	Kompresivna terapija	32
1.5.1.3.1.	Kompresivno bandažiranje	32
1.5.1.3.2.	Kompresivni delovi odeće	34
1.5.1.4.	Kineziterapija	37
1.5.1.5.	Presoterapija (intermitentna pneumatska kompresija- IPK)	40
1.5.2.	Laseroterapija	42
1.5.3.	Kinesiotaping	43
1.5.4.	Ostali modaliteti fizikalne terapije	43
1.5.5.	Farmakološka terapija	44
1.5.6.	Hirurško lečenje	45
1.5.6.1.	Ekscizone procedure	46
1.5.6.2.	Procedure limfne rekonstrukcije	46
1.5.6.3.	Procedure transfera tkiva	47
2.	CILJ I HIPOTEZE	48
2.1.	CILJ RADA	48
2.2.	HIPOTEZE:	48
3.	MATERIJAL I METODE	49
3.1.	Vrsta i mesto istraživanja	49
3.2.	Prikupljanje uzorka	49
3.3.	Anketni upitnik	50
3.4.	Ispitivane grupe i terapijski protokol	51
3.4.1.	KDFT (I grupa)	51
3.4.2.	KDFT + presoterapija (II grupa)	51
3.4.3.	Terapijski protokol	51
3.5.	Merenja	52
3.5.1.	Funkcionalni status	52
3.5.1.1.	Veličina SLER	52
3.5.1.2.	Obim pokreta	53
3.5.1.3.	Snaga stiska šake	53
3.5.1.4.	Upitnik Nesposobnost ruke, ramena i šake	53

3.5.2.	Nivo bola.....	54
3.5.3.	Kvalitet života	54
3.6.	Statistička obrada podataka	55
4.	REZULTATI.....	56
4.1.	Tok istraživanja	56
4.2.	Demografske karakteristike ispitanica.....	57
4.2.1.	Starosna struktura	57
4.2.2.	Stepen obrazovanja	59
4.2.3.	Radni odnos.....	59
4.2.4.	Bračni status	60
4.2.5.	Mesto življenja	60
4.3.	Kliničke karakteristike ispitanica	61
4.3.1.	Vreme proteklo od operacije	61
4.3.2.	Vrsta operacije malignog tumora dojke	62
4.3.3.	Strana operacije/ limfedema ruke.....	63
4.3.4.	Patohistološki nalaz tumora	63
4.3.5.	Stadijum tumora	64
4.3.6.	Broj odstranjenih limfnih žlezda pazuha.....	65
4.3.7.	Broj pozitivnih limfnih žlezda.....	66
4.3.8.	Vrsta onkološke terapije.....	67
4.3.9.	Dužina trajanja SLER.....	68
4.3.10.	Vreme proteklo od operacije do pojave SLER.....	69
4.3.11.	Ranije infekcije	70
4.3.12.	Raniji tretmani za SLER	70
4.3.13.	Simptomi u zahvaćenoj ruci.....	71
4.3.14.	Pridružene bolesi	71
4.3.15.	BMI	73
4.3.16.	Dužina nošenja bandaže	74
4.4.	Podaci dobijeni na kontrolnom pregledu.....	75
4.4.1.	Dužina nošenja kompresivnog rukava	75
4.4.2.	Nega kože, samodrenaže i vežbe.....	76

4.5.	Uporedna efikasnost dva terapijska protokola: KDFT u odnosu na KDFT +presoterapiju	77
4.5.1.	Uporedna efikasnost na veličinu SLER	77
4.5.2.	Uporedna efikasnost na obim pokreta u zglobu ramena	79
4.5.2.1.	Fleksija (AF)	80
4.5.2.2.	Abdukcija (ABD)	81
4.5.2.3.	Unutrašnja rotacija (UR)	82
4.5.2.4.	Spoljašnja rotacija (SR)	84
4.5.2.5.	Ekstenzija (EXT)	86
4.5.3.	Uporedna efikasnost na snagu stiska šake	87
4.5.4.	Uporedna efikasnost na vrednost DASH skora	89
4.5.5.	Uporedna efikasnost na nivo bola	90
4.5.6.	Uporedna efikasnost na kvalitet života	92
4.5.6.1.	Fizičko zdravlje	94
4.5.6.2.	Društveno-porodični odnosi	96
4.5.6.3.	Emocionalno stanje	97
4.5.6.4.	Funkcionalno stanje	98
4.5.6.5.	Subskala karcinom dojke	100
4.5.6.6.	Subskala ruka	101
4.5.6.7.	Skor FACT B- indeks ishoda merenja (FACT B –TOI)	103
4.5.6.8.	Opšti ukupni skor kvaliteta života (FACT-G <i>total score</i>)	104
4.5.6.9.	Ukupni skor kvaliteta života sa subskalom karcinom dojke	106
4.5.6.10.	Ukupni skor kvaliteta života sa subskalama karcinom dojke i ruka	107
5.	DISKUSIJA	110
5.1.	Analiza toka istraživanja	111
5.2.	Analiza demografskih karakteristika ispitanica	113
5.2.1.	Analiza godina života	113
5.2.2.	Stepen obrazovanja	113
5.2.3.	Analiza radnog odnosa	114
5.2.4.	Analiza bračnog statusa	114
5.2.5.	Analiza mesta življenja	114
5.3.	Analiza kliničkih karakteristika ispitanica	114

5.3.1.	Analiza vremena proteklog od operacije.....	115
5.3.2.	Analiza vrste operacije malignog tumora dojke.....	115
5.3.3.	Analiza strane operacije/ limfedema ruke.....	115
5.3.4.	Analiza patohistološkog nalaza tumora.....	116
5.3.5.	Analiza stadijuma tumora.....	116
5.3.6.	Analiza broja odstranjenih limfnih žlezda	116
5.3.7.	Analiza broja pozitivnih limfnih žlezda	116
5.3.8.	Analiza vrste onkološke terapije	117
5.3.9.	Analiza dužine trajanja SLER.....	117
5.3.10.	Analiza vremena proteklog od operacije do pojave SLER	117
5.3.11.	Analiza postojanja ranijih infekcija.....	117
5.3.12.	Analiza postojanja ranijih tretmana za SLER.	118
5.3.13.	Analiza simptoma u zahvaćenoj ruci	118
5.3.14.	Analiza pridruženih bolesti	118
5.3.15.	Analiza BMI.....	119
5.3.16.	Analiza dužine nošenja kompresivne bandaže.....	119
5.3.17.	Analiza dužine nošenja rukava, nege kože, samodrenaže i kineziterapije tokom faze održavanja	119
5.4.	Analiza efikasnosti KDFT	120
5.5.	Analiza efikasnosti KDFT u odnosu na KDFT sa presoterapijom.....	123
5.5.1.	Analiza efikasnosti na veličinu SLER.....	123
5.5.2.	Analiza efikasnosti na obim pokreta	128
5.5.3.	Analiza efikasnosti na DASH	129
5.5.4.	Analiza efikasnosti na snagu stiska šake.....	131
5.5.5.	Analiza efikasnosti na nivo bola	132
5.5.6.	Analiza efikasnosti na kvalitet života	134
5.5.7.	Analiza efikasnosti presoterapije	137
5.5.8.	Neželjeni efekti tokom primene presoterapije	138
5.5.9.	Snage i ograničenja studije.....	138
6.	ZAKLJUČAK.....	140
7.	PRILOZI.....	142

7.1. Prilog 1. Informacija za ispitanike i informisani pristanak	142
7.2. Prilog 2. Anketni upitnik	145
7.3. Prilog 3 . Upitnik nesposobnost ruke, ramena i šake	147
7.4. Prilog 4. Funkcionalna analiza lečenja raka dojke 4+	149
LITERATURA.....	152

LISTA SKRAĆENICA

- ABD – pokret abdukcije u zglobu
ABPI – *Ankle-Brachial Pressure Index* (odnos krvnog pritiska u predelu gleznja i ruke)
AF – pokret fleksije u zglobu
ALFP – *The American Lymphedema Framework Project* (Američka radna grupa za limfedem)
ANCOVA – analiza kovarijanse
ANOVA – analiza varijanse
APTA – *American Physical Therapy Association* (Američko udruženje za fizikalnu terapiju)
ARM – *Arm subscale* (subskala ruka)
AVF – *American Venous Forum* – Američki venozni forum
BCS – *Breast cancer subscale* (subskala karcinom dojke)
BIS – *bioimpedance spectroscopy* (bioelektrična impendanca)
BMI – *Body Mass Index* (indeks telesne mase)
CT – kompjuterizovana tomografija
DASH – *Disability of the Arm, Shoulder and Hand questionnaire* (upitnik Nesposobnost ruke, ramena i šake)
DEXA – *dual-energy X-ray absorptiometry* (dvoenergetska apsorpcimetrija X zracima)
DLT – dekongestivna limfatična terapija
EWB – *Emotional well-being* (emocionalno stanje)
EXT – pokret ekstenzije u zglobu
FACT –B 4+ – *Functional Analysis of Cancer Treatment- Breast 4 +* (funkcionalna analiza lečenja raka dojke 4+ ; ukupni skor kvaliteta života uključujući subskale dojke i ruke)
FACT B-TOI – *FACT B- Trial Outcome Index* (FACT B-Indeks ishoda merenja)
FACT-B *total score* – ukupni skor kvaliteta života uključujući subskalulu dojke
FACT-G *total score* – opšti ukupni skor kvaliteta života
FDA – *Food and Drug Administration* (Američka organizacija za kontrolu lekova i hrane)
FGF – *fibroblast growth factor* (faktor rasta fibroblasta)
FM – fluorescentna mikrolimfangiografija
FWB – *Functional well-being* (funkcionalno stanje)
H-F – *Huynh-Feldt* analiza
HGF – *hepatocyte growth factor* (faktor rasta hepatocita)
HT – hemioterapija
ICG – *Indocyanine green* (indocianin zelena boja)
ICG-LG – *indocyanine green lymphography* (indocianin zelena limfografija)
IL-3 – interleukin 3
IL-7 – interleukin 7
IPK – intermitentna pneumatska kompresija
ISL – *International Society of Lymphology* (Međunarodno udruženje limfologa)
IUP – *International Union of Phlebology* (Internacionalna unija flebologa)
KDFT – kompleksna/kompletna dekongestivna fizikalna terapija
KDT (CDT) – kompleksna/kompletna dekongestivna terapija (complex decongestive therapy)
KKF – koeficijent kapilarne filtracije
LANA – *The Lymphology Association of North America* (Udruženje limfologa Severne Amerike)
LAS – limfangioscintigrafija

LG – limfografija
 LSG – limfoscintigrafija
 LVA – limfatikovenularne anastomoze
 LYVE – *lymphatic vessel endothelial hyaluronan receptor1* (hijaluronski receptor 1 endotela limfnog suda)
 MALT – *mucosa-associated lymphatic tissue* (limfno tkivo u sklopu mukoze)
 MCP – metakarpofalangealni (zglob)
 MEDCAC – *Medicare Evidence Development and Coverage Advisory Committee* (Savet americkog federalnog zdravstvenog osiguranja za unapredjenje medicinskih dokaza i ostvarenje prava na osiguranje)
 MLD – manuelna limfna drenaža
 MR – magnetna rezonanca
 NALEA – *The North American Lymphedema Education Association* (Severnoamerička asocijacije za edukaciju iz oblasti limfedema)
 NIFR – *near infrared fluorescent imaging* (blisko infracrveno fluorescentno snimanje)
 NLN – *The National Lymphedema Network* (Nacionalna mreža za limfedem)
 NYHA – *New York Heart Association* (Njujorška asocijacija za srce)
 PH – patohistološki
 PROX1 – prospero homeoboks 1
 PWB – *Physical well-being* (fizičko zdravlje)
 RC – radiokarpalni (zglob)
 RT – radioterapija
 SAD – Sjedinjene Američke Države
 SAL – sukciono-asistirana lipektomija
 sar. – saradnici
 SD – standardna devijacija
 SF-36 – *Short Form 36-Item Health Survey* (skracena verzija upitnika o stanju zdravlja sa 36 pitanja)
 SLER – sekundarni limfedem ruke
 SPECT – *Single-photon emission computed tomography* (monofotonska emisiona kompjuterizovana tomografija)
 SR – pokret spoljašnje rotacije zgloba
 SVCS – *Superior vena cava syndrome* (sindrom gornje šuplje vene)
 SWB – *Social/family well-being* (društveno-porodični odnosi)
 TNM – Sistem gradacije malignih bolesti na osnovu velicini tumora (T), prisustvu malignih celija u regionalnim limfnim nodusima (N) i rasprostanjenosti metastaza (M)
 UR – pokret unutrašnje rotacije zgloba
 VAS – *Visual Analog Scale* (vizuelno analogna skala)
 VEGF-C – *vascular endothelial growth factor C* (vaskularni endotelni faktor rasta C)
 VEGF-D – *vascular endothelial growth factor D* (vaskularni endotelni faktor rasta D)
 VEGFR 3 – *vascular endothelial growth factor receptor 3* (receptor 3 vaskularnog endotelnog faktora rasta)
 vs – *versus* (naspram)

1. UVOD

1.1. Istorijat

1.1.1. Istorijat limfnog sistema

- Limfni sistem prvi je opisao Hipokrat (460-377 god. p.n.e.), koji je 377 god p.n.e pisao o sudovima s belom krvlju.
- Aristotel (383-322 god. p.n.e.) je 322 god. p.n.e. opisao sudove sa bezbojnom tečnošću.
- U XVII vek, *Gasparo Aselli* (1581-1626) identifikuje limfne sudove kao " mlečne vene " u mezenterijumu, tokom disekcije živog psa i sistematski studira značaj ovih vaskularnih struktura. (1)
- Embrionalno poreklo limfnih sudova ostaje nejasno do početka dvadesetog veka kada su *F. Sabin* (1902, 1909) i *F. Levis* (1905) postavili postulat da limfne endotelne ćelije nastaju iz venskog endotela. (1,2)
- Nekoliko nedavno objavljenih studija ukazuju da je limfni sistem venskog porekla. (3,4,5)
- Poslednjih godina, sukcesivno su identifikovani površinski antigeni (receptori) na limfnim endotelnim ćelijama [hijaluronski receptor 1 endotela limfnog suda (*lymphatic vessel endothelial hyaluronan receptor1-LYVE 1*), podoplanin, receptor 3 vaskularnog endotelijalnog faktora rasta (*vascular endothelial growth factor receptor 3-VEGFR 3*), prospero homeoboks 1 (PROX 1)], kao i faktori rasta i molekuli [vaskularni endotelni faktor rasta C (*vascular endothelial growth factor C-VEGF-C*), vaskularni endotelni faktor rasta D (*vascular endothelial growth factor D -VEGF-D*), faktor rasta hepatocita (*hepatocyte growth factor-HGF*), faktor rasta fibroblasta (*fibroblast growth factor-FGF*), retinoična kiselina, interleukin 3(IL-3) i interleukin 7 (IL-7)] koji regulišu mehanizme formiranja limfnih sudova tokom embrionalnog razvoja, i u patološkim stanjima, kao što su tumorigeneza, zarastanje rana i limfne metastaze. (6,7)
- Identifikacija ovih molekula predstavlja značajan napredak u polju istraživanja limfnog sistema i osnov za dalja istraživanja biologije limfnog razvoja, koja će doprineti razvoju novih terapijskih strategija za lečenje različitih limfnih poremećaja.

1.2. Limfni sistem

1.2.1. Anatomska organizacija limfnog sistema

Limfni sistem je deo i cirkulatornog i imunog sistema. Sastoji se od limfnih sudova i primarnih i sekundarnih limfatičnih organa. Primarni limfatični organi su timus i kosna srž, a sekundarni limfne žlezde, slezina i limfno tkivo u sklopu mukoze (*mucosa-associated lymphatic tissue-MALT*) u koje spadaju krajnici, *Peyer*-ove ploče u intenzinumu i limfno tkivo bronha. (8)

Topografski, razlikujemo limfne sudove površnog (epifascijalnog) limfnog sistema, koji dreniraju limfu iz kože i potkožnog tkiva, i limfne sudove dubokog (subfascijalnog) limfnog sistema, koji dreniraju limfu iz subfascijalnih struktura (mišići, kosti i duboki krvni sudovi). Površni i duboki limfni sistem su povezani preko perforatorskih sudova koji prolaze kroz fasciju. Ova dva sistema limfnih sudova gornjih ekstremiteta spajaju se u aksili, a donjih u pelvisu. (9,10)

Strukturne komponente limfnih sudova čine limfni kapilari, prekolektori, limfni kolektori i limfna stabla (trunkusi).

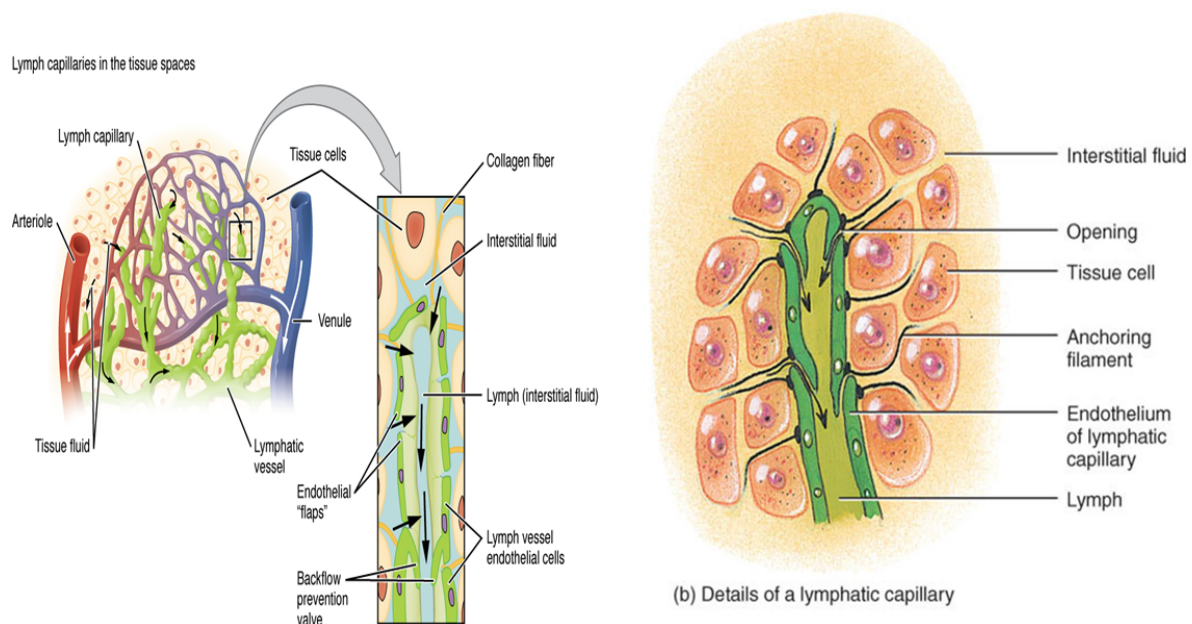
Limfni kapilari površnog limfnog sistema su međusobno povezani i pokrivaju celu površinu tela. U koži, kapilari su prisutni u kožnim papilama u vidu slepo završavajućih sinusa i čine površnu subpapilarnu mrežu međusobno povezanih sinusa (površni limfni pleksus) (slika 1). (10)

Sagrađeni su od jednog sloja endotelnih ćelija. Njihov početni dio šireg je prečnika (10 do 60 μm) od prečnika susednih arteriovenskih kapilara (8 μm), što omogućava resorpciju tečnosti i makromolekula iz intersticijuma. (10) Endotelne ćelije limfnog kapilara pružaju mnogobrojne citoplazmatske izdanke, takozvane fiksirajuće (sidrene) filamente koji ih pričvršćuju za okolno tkivo i koji ne dozvoljavaju zatvaranje kapilara pri porastu pritiska u intersticijumu. Na mestima gde se endotelne ćelije dodiruju veze između njih su veoma labave, tako da se rub jedne natkriljuje preko ruba naredne, preklapajući ga (slika 2).

Porast pritiska u intersticijumu dovodi do istezanja sidrenih filamenata, otvaranja endotelnih veza, što omogućava ulazak intersticijalne tečnosti u lumen kapilara. (8, 11,12)

Limfni kapilari se nalaze u svim tkivima u telu, osim u avaskularnim strukturama (epiderm, kosa, nokti, hrskavica, rožnjača) i nekim vaskularizovanim organima (mozak, kosna srž, endomizijum mišića, retina, očno sočivo, zubi). (1,13)

Kapilari su povezani u heksagonalnom obrascu kroz set prekolektora, dubljih limfatika u dermisu. (10)



Slika 1. Limfni kapilar u tkivnom prostoru

Slika 2. Detalji anatomije limfnog kapilara

Prekolektori imaju raznovrsnu strukturu zida sa zonama čvrstih endotelijalnih veza i glatke muskulature, a neki delovi imaju labave endotelijalne veze koje omogućavaju apsorpciju tečnosti. Za razliku od limfnih kapilara, neki prekolektori sadrže valvule. Oni povezuju limfne kapilare sa kolektorima. (8,12)

Kolektori transportuje limfu do limfnih čvorova i limfnih stabala (trunkusa). Strukturalno su slični venama, jer imaju trilaminarnu strukturu zida i dvolisne valvule koje osiguravaju protok limfe proksimalno. (8,12)

Odeljak između distalnog i proksimalnog zaliska zove se limfangion (limfatično mikrosrce). To je funkcionalna jedinica koja pumpa limfu centralno. (8,9,12)

Limfni kolektori transportuju limfu preko pumpajućeg mehanizma limfangiona. Limfangioni su inervisani od strane simpatikusa i kontrahuju se 10 do 12 puta u minuti. (9,12)

Frekvencija i amplituda ovih kontrakcija se naziva limfagiomotorika. Ova kontraktilna stopa se može povećati u uslovima povećanog limfnog opterećenja. Susedni kolektori povezuju se međusobno stvarajući anastomoze, koje omogućavaju kolateralni limfni protok u uslovima povećanog limfnog opterećenja. (8,9)

Limfna stabla, kao i limfni kolektori, imaju trilaminarnu strukturu zida, valvule i simpatičku inervaciju.

U potprečaznom delu tela su desno i levo lumbalno stablo (*truncus lumbalis dexter et sinister*) i gastrointenstinalno stablo (*truncus intestinalis*). Ova tri stabla se spajaju i formiraju *Cisterna chili*, odakle potiče torakalni kanal.

Limfna stabla u natprečaznom dijelu su parna: desno i levo jugularno (*truncus jugularis*), podključno (*truncus subclavius*), nadključno (*truncus supraclavicularis*) i bronhomediastinalno stablo (*truncus bronchomediastinalis*).

Leva natprečazna stabla ulivaju se u završni deo torakalnog kanala (*ductus thoracicus*), pre njegovog ulivanja u levi venski ugao (*angulus venarum sinister*), dok se desnostrana limfna stabla sjedinjuju i obrazuju desni limfni kanal (*ductus lymphaticus dexter*) koji se drenira u desni venski ugao (*angulus venarum dexter*). (8,9,12,13)

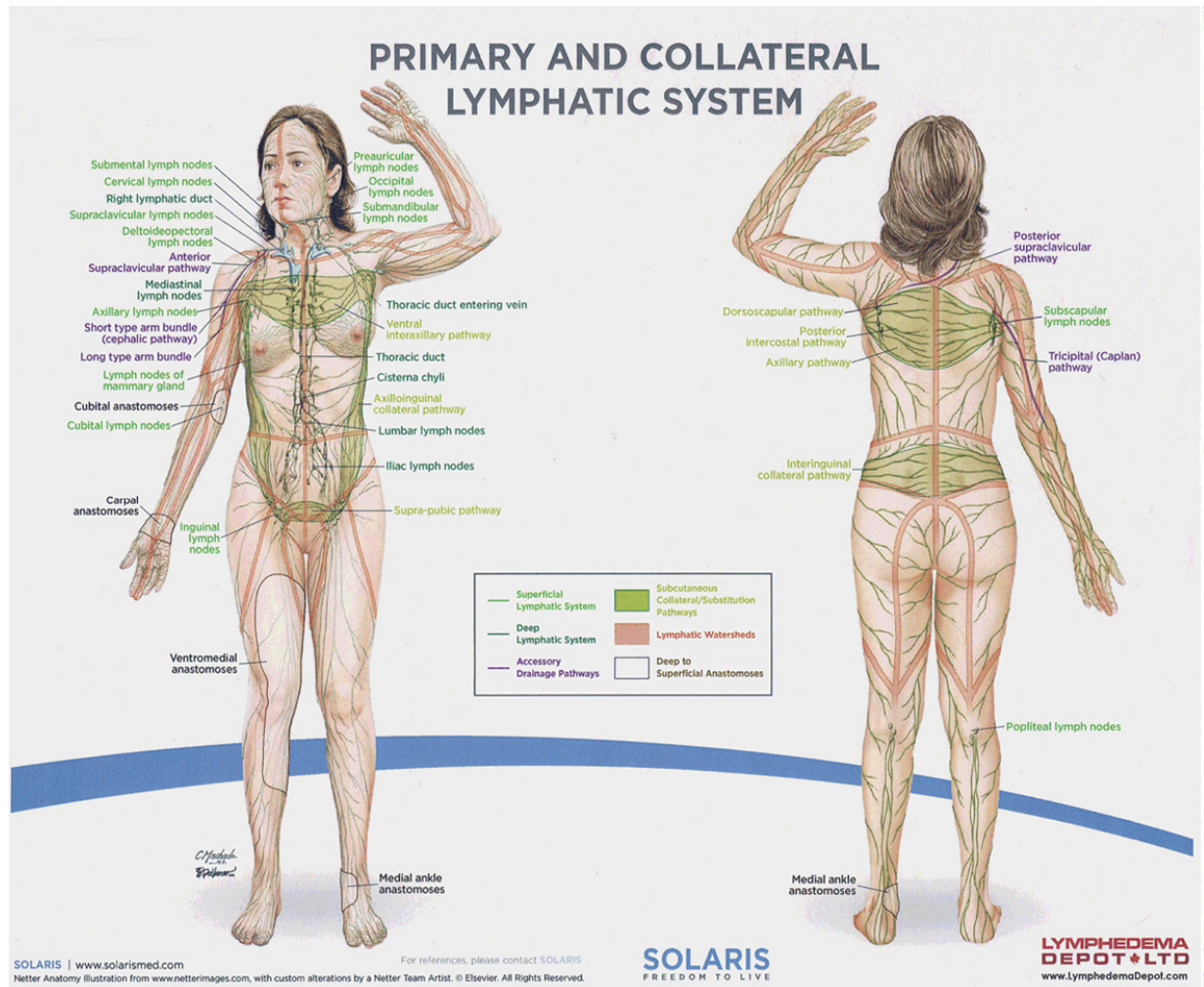
Regionalne limfne žlezde su prve odgovorne za drenažu određenih delova tela. Limfna tečnost putuje od regionalnih limfnih žlezda kroz niz limfnih sudova i limfnih žlezda u venski sistem. (8,9)

U ljudskom telu ima prosečno oko 700 limfnih žlezda. U njima se vrši filtracija, purifikacija i koncentracija limfe (reapsorpcija oko 40% tečnosti), kao i produkcija limfocita i monocita. (13)

Koža sadrži početne limfne sudove (kapilare) koji se povezuju u vertikalne prekolektore. (8,9) Regija na koži koju drenira zajednički limfni kolektor se naziva kožna zona (limfotom). Susedne kožne zone, koje se dreniraju u regionalne limfne žlezde iste regije čine takozvane limfne teritorije (oblasti). Glavne limfne oblasti uključuju regije glave i vrata, regije torakalne, abdominalne i pelvične šupljine, retroperitoneuma, trunkalnu regiju i regiju gornjih i donjih ekstremiteta. Granice između susednih limfnih teritorija su označene kao limfne vododelnice (slivovi). (8,9,12)

One dele telo na kvadrante. Torzo je podeljen na 4 kvadranta mediosagitalnom i transverzalnom vododelnicom (slika 3).

Vododelnice nisu u potpunosti nepropusne. Postoje dva kolateralna puta koji, u uslovima povećanog limfatičnog opterećenja, omogućavaju protok limfe preko vododelnica iz jedne teritorije u drugu : 1) inicijalni limfni pleksusi u koži i 2) interteritorijalne limfo-limfatične anastomoze na nivou prekolektora. Na nivou kolektora, anastomoze između dva kvadranta su retke. (9,12,14)



Slika 3. Primarni i kolateralni limfni sistem

1.2.2. Limfni sistem ruke

Limfni sudovi ruke se dele na površne i duboke.

Površni limfni sudovi (*vasa lymphatica superficialis*) ruke se nalaze iznad fascije mišića i grupisani su u tri spleta: unutrašnji (ulnarni), spoljašnji (radijalni) i srednji (medijalni).

Unutrašnji splet se završava u površnim lakatnim limfnim žlezdama i manji deo u bočnim limfnim žlezdama pazušne jame. Spoljašnji splet se uliva u deltoidno-pektoralne, infraklavikularne i limfne žlezde vrata. Medijalni splet se završava u predelu lakta i spaja sa spoljašnjim spletom limfnih sudova podlakta. Za limfnu drenažu ruke najvažniji je medijalni snop.

Duboki limfni sudovi (*vasa lymphatica profunda*) se nalaze subfascijalno i prate arterijske krvne sudove (a. radialis, a. ulnaris). U predelu lakta se delimično spajaju sa površnim. Najveći broj dubokih limfnih sudove se završava u lateralnim limfnim žlezdama pazuha (15)

Limfne žlezde ruke su raspoređene u tri grupe:

1. površne limfne žlezde koje su smeštene u potkožnom masnom tkivu lakatnog područja. Dovodni limfni sudovi su iz unutrašnjeg područja šake i podlakta, a odvodni se završavaju u dubokim i limfnim žlezdama nadlakta i pazuha
2. deltoidno-pektoralne limfne žlezde primaju limfu iz spoljnih delova ruke, a odvođe limfu do dubokih pazušnih limfnih žlezda.
3. limfne žlezde aksile, čiji broj varira od 20 do 42 preuzimaju svu limfu iz gornjeg ekstremiteta, zida grudnog koša, ventralnog i lateralnog dela zida abdomena, lateralnog i gornjeg dela dojke i predela skapule, kao i dela parijetalne pleure. (13)

Prema kliničkim (hirurškim) kriterijumima limfne žlezde aksile su podeljene u tri nivoa:

I lateralne limfne žlezde koje nalaze lateralno od m. pectoralis minor;

II limfne žlezde locirane iza m. pectoralis minor;

III limfne žlezde koje se nalaze medijalno od m. pectoralis minor, u zidu grudnog koša i vrhu pazušne jame.

Hirurški se obično uklanjaju limfne žlezde I i II nivoa, a vrlo retko se radi ekstirpacija limfnih žlezda III nivoa. (15)

1.2.3. Limfni sistem dojke

Limfni sistem dojke čine limfni sudovi, intramamarne limfne žlezde i regionalne limfne žlezde.

Limfni sudovi su površni i duboki. Površni limfni sudovi dojke sabiraju limfu iz potkožnog tkiva i dreniraju se u limfne žlezde aksile. Duboki limfni sudovi dojke primaju limfu iz predela bradavice i bradavičnog koluta, iz režnjeva mlečne žlezde i mlečnih kanala, formirajući 3 grupe odvodnih limfnih stabala dojke: spoljnu, gornju i unutrašnju. Spoljna sabirna stabla su glavni odvodni putevi limfe iz dojke i završavaju se u pektoralnoj grupi pazušnih limfnih žlezda. Gornja sabirna stabla se dreniraju u aksilarne limfne žlezde, a unutrašnja u retrosternalne limfne žlezde.

Intramamarne limfne žlezde unutar parenhima dojke se nalaze u oko 5% žena i predstavljaju anatomske varijetet.

U regionalne limfne žlezde dojke spadaju aksilarne i retrosternalne limfne žlezde. (14)

1.2.4. Osnove fiziologije limfnog sistema

1.2.4.1. Homeostaza intersticijske tečnosti i formiranje limfe

Limfa se po definiciji formira od intersticijske tečnosti nakon njenog prolaska iz intersticijskog prostora do lumena limfnog kapilara. (16) Sastav limfe je isti kao i sastav intersticijske tečnosti, a u odnosu na plazmu sadrži 3-4 puta manje proteina. (15,17.)

Pored vode, limfa sadrži soli, proteine, masne čestice, koloide, ćelijski debris i imune ćelije. (16) Intersticijska tečnost se formira filtracijom plazme preko zida krvnih kapilara. Ukupna arhitektura intersticijuma se može podeliti na dva dela: intersticijska tečnost i strukturne molekule intersticijskog matriksa, koji se sastoji od mreže kolagenih vlakana u obliku tkivnog gela, a sadrži glikozaminoglikane, soli i plazma-proteine. Transport makromolekula unutar intersticijuma može fizički „blokiran“ zbog gel strukture proteoglikana i elektrostatske interakcije sa naelektrisanim komponentama intersticijske arhitekture. (10,18)

Pod normalnim okolnostima, četiri primarna pritiska (Starlingove sile) utiču na kretanje tečnosti na nivou arterijski kapilar-intersticijum-limfni sud-venski kapilar: kapilarni pritisak (funkcionalni 17mmHg, 30mmHg na arterijskom kraju i 10mmHg na venskom), pritisak intersticijske tečnosti (-3mmHg), koloido- osmotski pritisak plazme (28mmHg) i koloido- osmotski pritisak intersticijske tečnosti (8mmHg). (tabela 1)

Tabela 1. Pritisci na nivou arterijski kapilar-intersticijum-limfni sud-venski kapilar

Arterijska strana	
Filtracioni pritisci	
Kapilarni pritisak	30 mmHg
Pritisak u intersticijumu	- 3 mmHg
Koloido-osmotski pritisak intersticijuma	8 mmHg
Ukupan pritisak spolja	41 mmHg
Koloido-osmotski pritisak plazme	28 mmHg
Ukupan pritisak iznutra	28 mmHg
Neto arterijski filtracioni pritisak	13 mmHg
Venska strana	
Reapsorpcioni pritisci	
Koloido-osmotski pritisak plazme	28 mmHg
Ukupan pritisak unutra	28 mmHg
Kapilarni pritisak	10 mmHg
Pritisak u intersticijumu	-3 mmHg
Koloido-osmotski pritisak intersticijuma	8 mmHg
Ukupan pritiska spolja	21 mmHg
Neto venski reapsorpcijski pritisak	7 mmHg

Kada se uzmu u obzir sve pozitivne i negativne sile koje deluju na razmenu tečnosti, kao rezultantu dobijamo da neto filtracijski pritisak na arterijskom kraju kapilara iznosi 13mmHg, dok reapsorpcijski pritisak na venskom kraju iznosi 7mmHg. (19) Ova velika razlika između filtracijskog i reapsorpcijskog pritiska se objašnjava brojnijim i propustljivijim venskim krajem kapilara, te se 90% izfiltrisane tečnosti iz intersticijuma vraća u krvotok, dok se 10% tečnosti uklanja putem limfnih sudova. (19) Osim tečnosti, limfnim sistemom se iz intersticijuma odstranjuju: makromolekularni proteini, masne kapljice, elektroliti koji nisu vraćeni u cirkulaciju venskim kapilarima, ćelije inflamacije i tumora ili njihovi fragmenti.

Novija istraživanja su inspirisala reviziju Starlingovog principa. Predloženi model ima za cilj da objasni zašto tradicionalni model precenjuje kapilarnu filtraciju u odnosu na izmerene vrednosti. Prema tom modelu, glikokaliks koji pokriva luminalnu površinu endotelnih ćelija, deluje kao semipermeabilna membrana. Ultrastruktura interepitelijalnog prostora sa velikim rastojanjem između luminalne i bazalne strane ćelije i lokalno visokim spoljnim brzinama protoka, rezultira koncentracijskim gradijentom sa mnogo nižom koncentracijom proteina, tako da je koloido-osmotski pritisak odmah ispod glikokaliksa manji u odnosu na koloido-osmotski pritisak intersticijumske tečnosti. Ovo povećava sile koje se suprotstavljaju kapilarnoj filtraciji i time smanjuju njenu procenjenu vrednost.

Osim toga, sofisticiranija merenja razmene tečnosti u kapilarnom bazenu ukazuju na to da su u većini tkiva, u stabilnom stanju, pritisci takvi da osiguravaju nizak stepen filtracije tečnosti iz mikrocirkulacije, i na arterijskom, i na venskom kraju kapilara, i da se apsorpcija dešava samo prolazno tokom promena u intrakapilarnom hidrostatskom pritisku. Ovaj nalaz se protivi ranijem verovanju da filtracija prevladava na arterijskom kraju mikrocirkulacije, a reapsorpcija na venskom i ukazuje na to da limfni sistem igra još važniju ulogu u održavanju homeostaze i zapremine intersticijalne tečnosti nego što je to ranije smatrano. (16,20)

1.2.4.2. Limfni protok

Za razliku od visokog pritiska u vaskularnom koritu sistemske cirkulacije, u limfnom sistemu protok i pritisak su niski. (1)

Postoji nekoliko različitih mehanizama koji utiču na stopu limfnog protoka, u zavisnosti od nivoa limfnog sistema i anatomske lokalizacije limfnih sudova u telu. (16)

Pritisak u početnim limfaticima, u stabilnom stanju, je blago pozitivan, dok je pritisak u intersticijumu blago negativan, što znači da postoji gradijent pritiska koji se protivi drenaži tečnosti iz intersticijuma u limfne kapilare. (10,16,21)

Nakupljanje međucelijske tečnosti u tkivnim prostorima dovodi do prolaznog povećanja intersticijumskog pritiska, koji je veći nego intralimfatički pritisak, i istezanja zida limfnih kapilara. Praznine između endotelnih ćelija se šire i olakšavaju kretanje intersticijumske tečnosti i rastvorenih supstanci u lumen limfnih kapilara. (16,17,21)

Veličina prostora između endotelijalnih ćelija u kombinaciji sa poroznom membranom omogućava transport relativno velikih komponenti kao što koloidi, proteini, imune ćelije i ćelijski debrisi koje su prevelike da uđu u cirkulaciju kroz krvne kapilare. Kada se uslovi vrte u stabilno stanje, limfni kapilar se otpusti i interendotelne praznine se zatvore, sprečavajući povratni tok novoformirane limfe u intersticijum. (10,16,17,21) Dodatni mehanizmi transporta čestica od intersticijuma do limfnog kapilara su aktivan transendotelijalni vezikularni transport i fagocitoza uz naknadnu migraciju makrofaga u limfne sudove. (10)

Dakle, struktura limfnih kapilara, sa endotelnim ćelijama koje se preklapaju delujući kao primarne valvule, omogućava rad „unutrašnje pumpe“ na nivou limfnih kapilara. (16) Spoljašnji faktori (arterijske pulsacije i kontrakcije skeletnih mišića) dovode do ciklične kompresije limfnih kapilara forsirajući tok limfe centralno, u prekolitore i kolektore. (16)

Centripetalni protok limfe u kolektorima se odvija preko pumpajućeg mehanizma limfangiona. Postoje dve vrste limfnih pumpi u kolektorima koje obezbeđuju energiju za centralni limfni tok nasuprot gradijentu pritiska- unutrašnja i spoljašnja pumpa. Unutrašnju pumpu čine fazične kontrakcije glatkih mišićnih vlakana u zidu limfnog kolektora, koje omogućavaju peristaltičko kretanje limfe i valvule koje sprečavaju povratak limfe. Osim sprečavanja povratka limfe, valvule kolektora razbijaju kolumne limfe na manje delove. Time se smanjuje gradijent pritiska u limfnim kapilarima i promovise centralnu tok limfe. (16,21) Unutrašnja limfna pumpa esencijalna je za većinu limfnih bazena osim srca, skeletnih mišića, zida creva i grudnog koša, gde su dominantne spoljašnje pumpe. (21) Smatra se da sukcioni efekat pumpanja limfe u više, centralne limfangione, pomaže u transportu limfe centralno i u početnim limfaticima. (16) U spoljašnje pumpe koje stimulišu limfni protok spadaju: kontrakcije skeletnih mišića (mišićna pumpa), pokreti pojedinih delova tela (zglobna pumpa), pulsacije susednih arterija, disanje (respiratorna pumpa), srčana pumpa i spoljašnji pritisak na tkiva. (14,15)

1.2.5. Funkcije limfnog sistema

Limfni sistem je uključen u regulaciju telesne tečnosti, makromolekularnu homeostazu, apsorpciju i transport lipida i imunološke procese. (22)

Glavna funkcija limfnog sistema je održavanje normalnog balansa tečnosti u tkivima, vraćanjem intersticijske tečnosti i supstanci u sistemsku cirkulaciju. Na taj način limfni sistem kontroliše koncentraciju proteina u intersticijumu, volumen i pritisak intersticijske tečnosti.

Limfni sistem obezbeđuje transportni kapacitet ako edem pretilosti da se dogodi povećanjem limfnog protoka. Kao reakcija na povećanu kapilarnu filtraciju protok limfe se može povećati 10-50x i sprečiti povećanje pritiska intersticijuma. (14,15)

U slučaju akutnog smanjenja volumena cirkulišuće krvi (šok), limfni sistem povećava transportni kapacitet, omogućavajući sistemskoj cirkulaciji da se nosi sa šokom.

U digestivnom traktu limfni sistem je odgovoran za transport dijetarnih proteina i lipida iz creva u krvotok. (14)

Kao komponenta imunološkog sistema, limfni sistem prikuplja proizvode tkivnog metabolizma i katabolizma, kao i cirkulišuće ćelije imunološkog sistema, te ih prenosi do regionalnih limfnih žlezda. Na taj način, limfni sistem ima središnju ulogu u svakom imunološkom procesu. (20)

1.3. Limfedem

1.3.1. Definicija limfedema

Danas se u literaturi koristi nekoliko definicija limfedema:

- Limfedem je akumulacija intersticijske tečnosti i proteina plazme koji nastaje zbog defekta limfne drenaže. (16)
- Limfedem je akumulacija limfe u limfnim sudovima koja dovodi do bezbolnog oticanja ekstremiteta. (17)
- Limfedem je akumulacija intersticijske tečnosti bogate proteinima u koži i potkožnom tkivu koja uzrokuje hroničnu inflamaciju i reaktivnu fibrozu pogođenih tkiva. (23)
- Limfedem je spoljašnja ili unutrašnja manifestacija insuficijencije limfnog sistema i poremećaja limfnog transporta. (24)

1.3.2. Patofiziološki aspekti limfedema

1.3.2.1. Insuficijencija limfnog sistema

Sposobnost limfnog sistema da funkcioniše kao jednosmerni drenažni sistem, kojim se odstranjuju tečnost i supstance iz intersticijuma, zavisi od limfnog opterećenja i transportnog kapaciteta. Limfno opterećenje je volumen limfne tečnosti. Transportni kapacitet je maksimalan iznos limfnog volumena koji može biti transportovan u jedinici vremena. Razlika između transportnog kapaciteta i limfnog opterećenja se naziva funkcionalna rezerva. (9)

U fiziološkim uslovima, transportni kapacitet je veći od aktuelnog limfnog opterećenja. Ovo omogućava limfnom sistemu da reaguje na povećanje limfnog opterećenja sa povećanjem transportnog kapaciteta (limfni sigurnosni faktor za sprečavanje edema). Kada je limfno opterećenje veće od maksimalnog transportnog kapaciteta, limfni sistem postaje „preplavljen“, uzrokujući edem.

Postoji nekoliko oblika limfne insuficijencije:

- 1) dinamička insuficijencija (insuficijencija velikim volumenom);
- 2) mehanička insuficijencija (insuficijencija malim volumenom);
- 3) kombinovana insuficijencija;
- 4) limfangiopatija sa suficijentnom limfnom drenažom.

1) Dinamička insuficijencija (insuficijencija velikim volumenom) se javlja kada limfno opterećenje prevazilazi transportni kapacitet anatomske i funkcionalno zdravog limfnog sistema. Karakteriše se pojavom mekog, testastog, lokalizovanog ili generalizovanog edema koji može nastati zbog različitih uzroka (srčana oboljenja, bubrežna oboljenja, hipoproteinemija, venska insuficijencija ili ortostaza). (9,14)

2) Mehanička insuficijencija (insuficijencija malim volumenom) nastaje kada anatomska ili funkcionalna abnormalnost, oboljenje, ili povreda limfnog sistema, dovode do smanjenja transportnog kapaciteta, te on nije sposoban da savlada normalno limfno opterećenje. Kada je limfni sistem direktno oštećen kao posledica operacije, povrede ili inflamacije, to se označava kao organska mehanička insuficijencija. Ako je oštećena funkcija limfatika, kao što je kontraktilna sposobnost limfangiona i/ili valvularna funkcija limfatika, koristi se termin funkcionalna mehanička insuficijencija. (9,14)

3) Kombinovana insuficijencija se razvija kada dinamička i mehanička insuficijencija postoje istovremeno. To se dešava u okolnostima u kojima prekomerno limfno opterećenje dovodi do funkcionalnog pogoršanja pražnjenja limfatika i na taj način smanjuje ukupni kapacitet limfnog transporta. Smanjenje transportnog kapaciteta onda napreduje zajedno sa povećanim limfnim opterećenjem. (9)

4) Limfangiopatija sa suficijentnom limfnom drenažom je stanje u kojem je redukovan transportni kapacitet, iako normalno limfno opterećenje i dalje može da se izbori sa tim. Termin tendencija da se razvije edem se takođe koristi u ovoj situaciji, koja se uvek javlja posle oštećenja limfnog sistema tokom operativnog lečenja karcinoma dojke sa ekscizijom/disekcijom limfnih žleza iz aksile. Da li će ili ne pacijent razviti limfedem, zavisi od toga da li će limfni sistem još moći da se izbori sa normalnim limfatičnim opterećenjem, jednom kada se smiri postoperativni edem (akutni limfedem). (14)

1.3.2.2. Patofiziologija sekundarnog limfedema ruke (SLER) nakon operacije karcinoma dojke

Patofiziološki, svi limfedemi nastaju kada kapilarna filtracija prevazilazi limfnu drenažu. (16,19,24,25) U slučaju sekundarnog limfedema ruke (SLER) nakon operativnog lečenja karcinoma dojke, edem nastaje jer je drenažni kapacitet smanjen zbog tretman –indukovanih oštećenja limfnog sistema. (25)

Limfangiografija tokom latentne faze (nakon operacije karcinoma dojke, ali pre pojave otoka) pokazuje dilataciju glavnih kolektora ruke.

U fiziološkim uslovima, limfa se iz površnog sistema drenira u duboki limfni sistem preko fascijalnih kolaterala. Jednom kad se edem razvije, duboki limfni sistem više se ne može vizualizovati, postoji mnogo dermalnih kolaterala i dolazi do retrogradnog protoka limfe, iz dubokih u površne kožne limfatike (dermalni „backflow“). Ovo ukazuje na valvularnu insuficijenciju. (26)

Jednostavan mehanizam “slavine,, (smanjenje limfne drenaže iz cele ruke preko preživelih limfatika) ne objašnjava mnoge kliničke aspekte SLER, uključujući odložen početak, selektivnu propustljivost pojedinih regiona (na primer, ruke) kao i izostanak SLER kod pacijentkinja nakon

disekcije aksilarnih limfnih žlezda i radioterapije aksile, dok se kod drugih koje su tretirane sa manje invazivnom biopsijom sentinelnih limfnih žlezda SLER razvija. (25,27)

Nalaz povećanog limfnog protoka i u subkutisu i u mišićima obe ruke kod pacijentkinja nakon operacije karcinoma dojke koje su kasnije razvile SLER, u poređenju sa onima koje nisu razvile SLER ukazuje na moguću predispoziciju za razvoj SLER kod nekih žena. (27)

U početku limfedema, otok u koži je uzrokovan intersticijalnom akumulacijom tečnosti i proteina plazme. Kasnije, kako limfedem napreduje, koža i potkožno tkivo postaju zadebljani zbog povećanog taloženja masnog tkiva, vezivnog tkiva i povećanja sadržaja fibroblasta i neutrofila. (16)

Kao posledica stagnacije fluida, eliminacija čestica infektivnih agenasa i makromolekula je poremećena, što predisponira otečeni ekstremitet za infekciju, najčešće celulitis. (10)

Važan faktor koji doprinosi povećanju obima ruku i razvoju hroničnog limfedema je hipertrofija masnog tkiva. Lokalna hipoksija masnog tkiva inicira lokalnu upalu, i kasnije, remodelovanje ekstracelularnog matriksa putem indukcije fibroze. Povećana fibroza će promeniti uslove intersticijskog protoka u subkutisu, što dalje opet dovodi do promena u morfologiji ekstracelularnog matriksa. (16)

U hroničnom limfedemu, oštećenje limfocita i Langerhansovih transportnih ćelija od kože do regionalnih limfnih žlezda dovodi do neefikasne odbrane od stranih antigena, i obezbeđuje supstrat za hronične zapaljenske promene. (28)

1.3.2.3. Hemodinamske promene kod SLER nakon operacije karcinoma dojke

Prema sadržaju proteina edem se može klasifikovati na nisko-proteinski edem (< 1 g proteina na 100 mL tečnosti), i visoko -proteinski edem (> 1 g proteina na 100 mL tečnosti). Neki autori tvrde da visoko-proteinski edem uvek nastaje kao posledica mehaničke insuficijencije limfnog sistema. Disfunkcionalni limfatici nisu u stanju da u potpunosti reabsorbuju velike molekule proteina i stoga oni ostaju unutar intersticijalnih prostora, dovodeći do akumulacije visoko-proteinskog edema, poznatog kao limfedem. (9)

Ovaj stav je u suprotnosti sa podacima koji pokazuju da intersticijalna tečnosti kod SLER nakon operacije karcinoma dojke sadrži manju koncentraciju proteina u poređenju sa zdravim

needematoznim ekstremitetom i da je intersticijalna koncentracija proteina u obrnutoj, nepozitivnoj korelaciji sa povećanjem volumena ruke. (9,16,19,29)

Jedno od predloženih objašnjenja za ovaj nalaz je da je koncentracija proteina je prouzrokovana povećanom kapilarnom filtracijom. (9,17,19)

Koeficijent kapilarne filtracije (KKF) je značajno veći u edematoznoj ruci u poređenju sa kontralateralnom. Kao potencijalni faktori koji mogu uzrokovati povećanje kapilarne filtracije navode se: 1) povećanje broja krvnih sudova (dermalna mikrovaskularna angiogeneza) koja povećava površinu dostupnu za filtriranje, potencijalno povećavajući opterećenje na već oštećenoj limfnoj drenaži; i 2) povećana propustljivost mikrocirkulacije za vodu zbog povećanja mikrovaskularne površine dostupne za filtriranje. (25)

Moguć mehanizam koji indukuje povećanje kapilarne provodljivosti je nizak stepen inflamacije uzrokovan smanjenim čišćenjem inflamatornih medijatora iz tkiva ruke. Drugi izvor inflamatornih medijatora je masno tkivo. U hroničnom limfedemu, vreme zadržavanja velikih inflamatornih supstanci sekretovanih od strane imunih ćelija i adipocita je povećano u limfedematoznom tkivu, zbog remodelovanja ekstracelularnog matriksa. To uzrokuje inflamatornu reakciju i povećanje mikrovaskularne provodljivosti. (25)

Takođe je nađeno da je KKF u needematoznim podlakticama pacijentkinja sa SLER značajno veći, nego u podlakticama dobno odgovarajuće kontrolne grupe. To je u skladu s nalazom da se SLER razvija kod pacijentkinja sa visokim stopama perifernog limfnog protoka. Moglo bi se zaključiti da pacijentkinje koje razviju SLER nakon operativnog lečenja karcinoma dojke imaju konstitutivno visoku stopu kapilarne filtracije, i samim tim veću stopu limfnog protoka kroz aksilu. To ih predisponira za razvoj SLER, ako je limfni drenažni kapacitet smanjen. (25,27,30,31)

Drugo moguće objašnjenje bi moglo biti da se kod pacijenata sa SLER razvija sistemsko, nisko-inflamatorno stanje zajedno sa regionalnom inflamacijom u zahvaćenoj ruci. Zato, mali medijatori inflamacije mogu pobeći u sistemsku cirkulaciju iz inflamiranog limfedematoznog tkiva i uzrokovati sistemsku inflamaciju niskog stepena, dovodeći do povećanja KKF u needematoznoj ruci. (25)

1.3.3. Klasifikacija limfedema

1.3.3.1. Etiološka klasifikacija

Etiološki se limfedem deli na primarni i sekundarni.

1.3.3.1.1. Primarni limfedem

Kod pacijenata sa primarnim limfedemom smanjen limfatični transport nastaje zbog intrinzičnog „defekta“ ili malfunkcije komponenti limfnog sistema koji su uzrokovani genetski determinisanom abnormalnošću limfatične anatomije ili funkcije. (32)

Primarni limfedem se uslovno može podeliti na hereditarni/familijarni i sporadični tip. Hereditarni tip primarnog limfedema postoji kod 10% slučajeva, javlja se u više generacija jedne familije, nasleđuje se autozomno-dominantno, a limfedem je glavni klinički znak primarnog fenotipa. Sporadični tip predstavlja većinu primarnih limfedema (90% slučajeva), iako se smatra da oba imaju genetsku osnovu. (14, 33)

Takođe, postoji različita terminologija za ovaj tip limfedema. Inernacionalna unija flebologa (*International Union of Phlebology- IUP*) peferira termin primarni, dok Međunarodno udruženje limfologa (*International Society of Lymphology-ISL*) preporučuje termine „esencijalni“ ili „idiopatski“. (32)

U zavisnosti od životne dobi u kojoj se manifestuje, primarni limfedem se klasifikuje u 3 grupe:

- a) kongenitalni limfedem (*lymphoedema congenita*)- manifestuje se prije 2. godine života. Ima lošu prognozu, sa čestim deformitetima i kožnim promenama.
- b) rani limfedem (*lymphoedema praecox*) – najčešći tip, nastaje između 2. i 25. godine života, najčešće u pubertetu ili tokom trudnoće. Javlja se iznenada i često je permanentan.
- c) kasni limfedem (*lymphoedema tardum*) - manifestuje se posle 35.godine života. To je redak oblik edema, može biti hereditaran ili ne, češći je kod žena.

Primarni limfedem se manifestuje uglavnom na donjim ekstremitetima, sa izuzetkom kasnog oblika. (34) Primarni limfedem gornjih ekstremiteta je retko opisan.

1.3.3.1.2. Sekundarni limfedem

Sekundarni limfedem je mnogo češći od primarnog, a nastaje kao posledica oštećenja limfnog sistema. Uzroci oštećenja limfnog sistema su: hirurške intervencije (disekcija/ekscizija limfnih

žlezda), traume (prelomi, hematomi, opekotine), rekurentni limfangitis (najčešće streptokokni), parazitarne infekcije (filarijaza), TBC, maligni tumori ili njihove metastaze, terapija zračenjem i venska insuficijencija.

U nerazvijenom svetu najčešći uzrok sekundarnog limfedema je filarijaza, infekcija uzrokovana nemotodom iz reda *Filariidae* (*Wuchereria bancrofti*, *Brugia malayi*, *Brugia timoria*). U razvijenim zemljama, skoro svi slučajevi sekundarnog limfedema su uzrokovani malignim tumorima i posledicama njihovog lečenja. (35,36)

Limfedem kao posledica maligniteta ima dva mehanizma nastanka:

1. opstrukcija ili kompresija limfnih sudova ili žlezda tumorom;
2. infiltracija limfnih sudova tumorskim ćelijama (limfagitisna karcinomatoza).

Najčešći maligni tumor koji uzrokuje sekundarni limfedem je maligni tumor dojke. (9,37)

Rezultati meta-analize iz 2010. godine su pokazali da je prosečna incidencija sekundarnih limfedema uzrokovanih drugim malignitetima, isključujući maligni tumor dojke 15,5%. Incidencija ostalih maligniteta koji uzrokuju (sekundarni) limfedem je sledeća: sarkom 30%, melanom 16%, ginekološki maligniteti 20% (cervikalni 22%, vulvarni 25%), genitourinarni maligniteti 10% (penilni 21%, prostate 4%, mokraćne bešike 16%), maligniteti glave i vrata 3%. (38) Tumori u limfnom sistemu (npr. limfomi, sarkomi) su ređi uzrok pojave limfedema. (35)

1.4. Sekundarni limfedem ruke nakon lečenja malignog tumora dojke

1.4.1. Definicija SLER

SLER nakon lečenja malignog tumora dojke se definiše se kao abnormalna akumulacija intersticijske tečnosti koja nastaje zbog mehaničke insuficijencije limfnog sistema ruke, najčešće kao posledica operacije malignog tumora dojke, zračne terapije (aksile, hemitoraksa, supraklavikularne i/ili infraklavikularne regije), infekcije ili traume. (15)

1.4.2. Epidemiologija SLER

Prevalencija SLER nakon operativnog lečenja karcinoma dojke varira od 0% nakon biopsije sentinelnih limfnih žlezda do 56% nakon operativnog lečenja aksilarnih limfnih žlezda i zračne terapije aksile. (39-42)

Podaci o incidenciju i prevalenciji SLER nisu konzistenti zbog:

1. nepredvidljivog vremena nastanka- može da se javi neposredno nakon inicijalnog lečenja malignog tumora dojke ili više desetina godina kasnije;
2. neadekvatnog i nedovoljnog vremena praćenja pacijentkinja, čime se previđa kasnije nastali limfedem;
3. različitog dizajna studija;
4. različitih karakteristika ispitivanih pacijentkinja;
5. neujednačenih kriterijuma i primenjenih tehnika za postavljanje dijagnoze limfedema;
6. nedovoljno razvijenih rehabilitacionih centara koji se bave problematikom limfedema;
7. ignorisanja problema od strane samog pacijenta. (15,42- 44)

Rezultati sistematskog pregleda i meta-analize iz 2013. godine, koja je obuhvatila 72 studije (29 612 žena sa karcinomom dojke), su pokazali da je incidencija SLER nakon karcinoma dojke 16,6%. Najniža incidencija je bila u Velikoj Britaniji, a najviša u Australiji. Incidencija se povećavala do 2 godine nakon postavljanja dijagnoze ili operacije malignog tumora dojke, nakon čega se incidencija smanjivala. (45)

U većini studija iz literature, prosečna incidencija SLER nakon disekcije aksilarnih limfnih žlezda je veća od 20%, a nakon biopsije sentinelnih limfnih žlezda manja od 10%. (31,46-48) Smatra se da se 75 % slučajeva SLER razvijaju u prvoj godini nakon operacije, a 90% unutar 3 godine nakon operacije. (46)

1.4.3. Faktori rizika za nastanak SLER

Najčešći faktori rizika za nastanak SLER se odnose na operativne intervencije (ekstenzivnost operacije zida grudnog koša i aksile), radioterapiju (RT), hemioterapiju (HT) i telesnu masu. Znatno ređe se pominju ostali faktori rizika.

1.4.3.1. Operacija dojke i aksile kao rizik za nastanak SLER

Aksilarna hirurgija je najznačajniji prediktor za razvoj SLER, nezavisno od tipa i lokalizacije malignog tumora. (9,47,50,51)

Dugo vremena, disekcija aksilarnih limfnih žlezda je smatrana standardnim tretmanom za sve obolele od raka dojke. Pre petnaest godina, biopsija sentinelnih limfnih žlezda je zamenila

disekciju aksilarnih limfnih žlezda kod pacijenata sa klinički negativnim statusom, rezultujući znatno manjim stopama aksilarnog morbiditeta, bez ugrožavanja stope regionalnog recidiva i stope ukupnog preživljavanja. (47) Biopsija sentinelnih limfnih žlezda je povezana sa manjom stopom postoperativnog otoka i formiranja seroma, kao i sa 64% manjim rizikom za razvoj SLER. (51)

Mnoge kliničke studije su potvrdile znatno veći rizik za razvoj SLER nakon disekcije aksilarnih limfnih žlezda, nego nakon biopsije sentinelnih limfnih žlezda. (45-47,52-54)

Što se tiče vrste operacije dojke, u nekim studijama, mastektomija se smatra riziko faktorom za nastanak SLER u odnosu na poštedne operacije dojke, (45,47) dok u drugima studijama mastektomija nije povezana sa većom prevalencom limfedema. (50, 53, 54)

Rekonstrukcija dojke ne utiče na rizik za pojavu limfedema (nivo dokaza III). (55)

Većina studija pokazuju da SLER korelira sa brojem diseciranih limfnih žlezda, (45, 47, 48, 55-58) ali ne i sa nodalnim statusom, (46) dok *Lopez Penha* TR. i sar. (47) navode da su pacijenti sa klinički pozitivnim statusom limfnih žlezda u visokom riziku za razvoj SLER, jer je pozitivan nodalni status povezan sa većim primarnim tumorom, češće zahteva mastektomiju i disekciju aksile, adjuvantnu hemioterapiju i radioterapiju.

1.4.3.2. Zračna terapija kao rizik za nastanak SLER

Istraživanja o ulozi zračne terapije u nastanku SLER su vezana za RT kao pojedinačni riziko faktor, u kombinaciji sa aksilarnom disekcijom, kao i za primenu zračne terapije na pojedina zračna polja i celokupnu primljenu iradijacionu dozu.

RT kao nezavisni prediktor SLER nakon lečenja raka dojke je identifikovana u pojedinim studijama. (50,55,59)

U brojnim studijama je prikazano da kombinovana primena RT aksile i operativnog lečenja znatno povećavaju rizik za nastanak SLER u odnosu na samu operativnu intervenciju. (47,56, 58,60, 61)

U sistematskom pregledu iz 2001. godine, je objavljeno da se SLER javlja kod oko 41 % pacijenata koje su provodile RT aksile zajedno sa operativnim lečenjem, za razliku od približno 17% pacijenata koje su imale samo operativno lečenje. (61)

U retrospektivnoj studiji koja je obuhvatila 1497 pacijentkinja lečenih od malignog tumora dojke, incidenca limfedema za celu kohortu je iznosila 7%. Za pacijentkinje koje su imale supraklavikularnu, zadnju aksilarnu i RT dojke, incidenca je iznosila 10%, 15% i 8%.

Iako je nakon primenjene RT regionalnih limfnih žlezda postojao trend povećanja stope SLER, to povećanje nije bilo statistički značajno. (62)

U prospektivnoj studiji koja je obuhvatila 1476 pacijentkinja sa karcinomom dojke, dvogodišnja kumulativna incidencija SLER je bila značajno veća kod pacijentkinja koje su provodile RT regionalnih limfnih žlezda: supraklavikularnih (21,9%) ili supraklavikularnih i zadnjih aksilarnih (21,1%) u odnosu na pacijentkinje koje nisu provodile RT (3,0%) i pacijentkinja koje su imale RT dojke ili zida grudnog koša (3,1%). (48)

Malo je podataka u literaturi koji negiraju povezanost između RT i pojave SLER. (57)

1.4.3.3. Telesna masa kao rizik za nastanak SLER

Prekomerna telesna masa ili gojaznost, izraženi kao indeks telesne mase (*body mass index*-BMI) veći od 25,0 kg/m², ili od 30,0 kg/m², je značajan nezavisni faktor rizika za nastanak SLER, što je prikazano u mnogim istraživanjima. (47, 48, 52, 55-57, 59)

U studiji *Dominick SA. i sar.* (56) gojazne pacijentkinje su imale dvostruko veću šanse za razvoj SLER u odnosu na pacijentkinje normalne telesne mase, dok su *Ahmed RL. i sar.* (57) utvrdili da pacijentkinje koje imaju BMI ≥ 30 kg / m², preoperativno, šanse da razviju SLER su veće 3,24 puta u odnosu na pacijentkinje koje imaju BMI <24,9 kg/m².

1.4.3.4. Hemioterapija kao rizik za nastanak SLER

Istraživanja o uticaju HT kao rizika za razvoj SLER su kontradiktorna. Adjuvantna HT kao faktor rizika za nastanak SLER je identifikovana u nekim studijama, (57,62) dok u drugima nije. (50)

Nekoliko studija je pokazalo da su taksani povezani sa generalizovanim edemom koji može perzistirati i povećati rizik za razvoj SLER (47) i da pacijentkinje koje primaju taksane imaju skoro tri puta veće šanse da razviju SLER od onih koji nisu imale HT. (46) Za razliku od njih, u studiji *Svaroop MN. i sar.* HT sa taksanom nije bila povezana sa povećanim rizikom za nastanak SLER u odnosu na neprovođenje HT ili ne-taksan HT. (52)

U studiji *Das N. i sar.* (42) je nađeno da je tamoksifen povezan sa povećanim rizikom za nastanak limfedema, uglavnom kod žena sa prekomernom telesnom masom i gojaznih žena ($BMI \geq 25$), nezavisno od težine bolesti i drugih tretmana.

1.4.3.5. Ostali faktori rizika za nastanak SLER

Pored navedenih faktora, u literaturi se ređe navode i drugi preoperativni, operativni i postoperativni faktori rizika za nastanak SLER, među kojima su:

1. karakteristike malignog tumora- lokalizacija tumora, stadijum 2 ili 3 tumora, prisustvo limfovaskularne invazije (15,38,46,57,62);
2. produženo zarastanje rane (38);
3. postoperativna infekcija i/ili serom (15,38);
4. rani postoperativni otok (48);
5. životna dob za vreme operacije (38,50,52);
6. komorbiditeti (hipertenziju, dijabetes,venska insuficijencija)(15, 38,55);
7. neučestvovanje u redovnim fizičkim aktivnostima (45);
8. izloženost riziko faktorima u kući (nošenje tereta, statički pokreti, kratki i brzi pokreti, toplota) (15);
9. neprovođenje preventivnih aktivnosti za SLER- edukacija, rana i kasna rehabilitacija, kontrole kod fizijatra (15,46);
10. „agresija“ na ipsilateralnu ruku (ubod, ugriz, posekotina, infekcija, merenje krvnog pritiska, i.v. injekcije) (15);
11. maligni tumori dojke i SLER u porodici (15);
12. navike u ishrani (15);
13. izloženost riziko faktorima na radnom mestu (nošenje tereta, izloženost toploti i hladnoći, kratki i brzi pokreti, statički pokreti) (15);
14. obim struka i kukova (57).

Rezultati sistematskog pregleda i meta-analize iz 2013. godine, koja je obuhvatila 29 studija (17 933 pacijentkinje) o faktorima rizika za nastanak SLER su pokazali da su faktori rizika sa jakim nivoom dokaza ekstenzivnija operacija (disekcija aksilarnih limfnih žlezda i mastektomija), veći broj diseciranih limfnih žlezda i visok BMI, a faktori rizika sa umerenim nivoom dokaza

prisustvo metastatskih limfnih žlezda, provedena HT ili RT i neučestvovanje u redovnim fizičkim aktivnostima. Za ostale faktore rizika (demografske karakteristike, aksilarna RT, stadijum bolesti, postoperativna infekcija, strana operacije, krvni pritisak, preventivne aktivnosti za SLER, simptomi vezani za ruku, komorbiditeti, upotreba ruke, edukacija o limfedemu) identifikovani su slabi ili nejasni dokazi. (45)

U radu *Armer JM* i sar. faktori rizika za preživele od raka dojke su kategorisani kao (63):

1. lični – koji mogu da se modifikuju (npr. BMI, izloženost riziko faktorima u kući i na radnom mestu, fizička aktivnost, postojanje rehabilitacije i kontrole kod fizijatra);
2. lični - koji ne mogu da se modifikuju (npr. starost, pol);
3. dobno-specifični (npr. kognicija);
4. kancer specifični (npr. lokalizacija tumora, patohistološki (PH) nalaz, vrsta terapije, metastaze);
5. zdravstveni status pre dijagnoze karcinoma (npr. slabost, komorbiditeti) .

Identifikacija riziko faktora tokom ranog postoperativnog perioda pruža mogućnost za rane intervencije i rehabilitacione strategije, što može preduhitriti nastanak SLER ili njegovu progresiju.

1.4.4. Klinička slika SLER

Kliničku sliku SLER-a karakterišu (10,36):

1. Početak. Nepredvidljiv i podmukli početak

2. Lateralizacija. Manifestuje se na ipsilateralnoj ruci. Ponekad ove pacijentkinje mogu imati i otok ipsilateralne aksile, dojke i zida grudnog koša.

3. Otok. Najčešće počinje u vidu progresivnog, bezbolnog oticanja ruke, koje se može prvo javiti samo u proksimalnim segmentima ruke sa širenjem distalno ili može početi u distalnim segmenima uključujući prste i širiti se proksimalno. Kada zahvati celu ruku, dovodi do smanjenja vidljivost potkožnih vena u poređenju sa venama kontralateralne ruke i do gubitka normalnih kontura regije medijalnog lakta i/ili distalne nadlaktice. (46) U početku je otok mek i testast, kasnije postaje suđerast.

4. Simptomi. Subjektivno, više od 50% pacijentkinja navodi osećaj težine ili punoće u zahvaćenoj ruci. SLER može prouzrokovati osećaj zategnutosti, senzacije „bockanja i peckanja“, nelagodnost i bol. (13)

5. Stemmer-ov znak. Dugoročna limfna staza dovodi do zadebljanja kože i proliferacije vezivnog tkiva . To se može identifikovati na dorzalnoj strani kažiprsta upoređujući nabor kože na edematoznoj ruci, koji je čvršći i širi u odnosu na suprotnu ruku. Ovaj test kožnog nabora je označen kao *Stemmer-ov znak* i predstavlja rani znak limfedema. Ako je limfedem počeo proksimalno i još nije zahvatio šaku, može biti lažno negativan.

6. Promene na koži. Sa progresijom limfedema, koža gubi elastičnost i postaje zadebljana (pahidermija) s povećanom keratinizacijom (hiperketozom) i papilomatozom. U hronično limfostatički-kongestiranoj koži mogu se razviti limfne ciste (plikovi), čije prskanje uzrokuje limforeju. Često, hronično kongestirana koža poprima svetlo smeđu boju (fuscinoza). Vremenom, hronična limfostaza dovodi do masovnog očvršćavanja tkiva koje se manifestuje kao tkivna fibroza ili fibroskleroza. (14)

7. Smanjenje obima pokreta. U kasnijim stadijumima limfedema, pacijenti mogu imati smanjenje obima pokreta u zglobovima zahvaćene ruke, kao rezultat povećanog volumena ruke, što dovodi do ograničenja u aktivnostima koja uključuju korišćenje zahvaćene ruke. Ovo je naročito izraženo ako limfedem zahvati šaku, jer dovodi do teškoća u izvođenju aktivnosti koje zahtevaju fine pokrete (kucanje, pisanje). (10)

Kao posledica SLER, kod ovih pacijenata mogu nastati i : slabost ruke i rameno-lopatičnog pojasa, parestezije i bol uzrokovani brahijalnom pleksopatijom, periferna neuropatija, rotatorni tendinitis, adhezivni kapsulitis, rekurentne infekcije ruke. Sva ova oštećenja mogu dovesti do funkcionalnih problema (smanjenja obima pokreta i oslabljene snage mišića ruke) i ograničenja u aktivnostima dnevnog života koje zahtevaju korišćenje ruke. (39,64)

Hronična priroda SLER, funkcionalni problemi i ograničenja u aktivnostima mogu da inhibiraju psihosocijalnu adaptaciju i ometaju sposobnost obavljanja normalnih životnih uloga, doprinoseći smanjenju kvaliteta života. (43,65,66)

1.4.5. Klasifikacija SLER

1.4.5.1. Klasifikacija SLER prema toku

Po svom toku, SLER može biti akutni, prelazni (tranzitorni) i hronični. Za prelazak limfedema iz akutne u hroničnu fazu potrebno je oko 6 meseci. (13)

Akutni SLER se može podeliti na 4 podtipa:

1) Prvi tip se razvija tokom nekoliko dana nakon hirurške intervencije, blag je i prolazan, povlači se tokom 1 nedelje od nastanka i na elevaciju ruke. Treba ga razlikovati od ranog postoperativnog otoka koji predstavlja prolaznu reakciju na operativnu intervenciju i spontano se povlači unutar 2 nedelje. (67) Međutim, prisustvo otoka u ranom postoperativnom periodu je povezano sa kasnijim razvojem SLER. (48, 63)

2) Drugi tip nastaje tokom 6-8 nedjelja postoperativno, najčešće kao posledica akutnog limfangitisa ili flebitisa bez pridružene venske tromboze. Ovaj tip može da se razvije i tokom zračne terapije.

3) Treći tip akutnog limfedema ispoljava se kao erizipeloidna forma. Nastaje nakon ujeda insekta, traume ili opekotine. Vrlo često se superponira na hroničan otok ekstremiteta.

4) Četvrti tip je najčešći, počinje postepeno sa osećajem nelagodnosti ili bola u ruci, najčešće 18 do 24 meseca, a nekad i nekoliko godina, nakon lečenja karcinoma dojke.

Prelazni ili tranzitorni SLER nastavlja se na akutni edem nakon latentnog perioda različite dužine. Obično počinje u proksimalnim delovima ruke i širi se distalno. Traje manje od 6 meseci, a zatim prelazi u hronični limfedem.

Hronični SLER je ireverzibilan edem, koji se teško kontroliše terapijski. U početku je mek i testast, kasnije postaje sunderast (pritiskom prsta ne ostaje udubljenje). Ruka gubi svoju uobičajenu formu sa gubitkom elastičnosti kože i već opisanim kožnim promenama.

1.4.5.2. Klasifikacija SLER prema ISL

Ova klasifikacija se vrši na osnovu 2 kriterijuma: konzistencije otoka i ishoda nakon elevacije ruke. Prema njoj se SLER deli na IV stadijuma (13,24):

Stadijum 0 (ili Ia) – subklinička ili latentna forma u kojoj nema klinički manifestnog otoka, uprkos oštećenju limfatičnog transporta i suptilnim promenama u sastavu tkivnih tečnosti. Većina pacijenata je bez simptoma, ali neki mogu osećati punoću u zahvaćenoj ruci. Ova forma može postojati mesecima ili godinama prije nego što pređe u manifestan otok (stadijum I do III)

Stadijum I – karakteriše akumulacija intersticijske tečnosti koja nestaje unutar 24 sata nakon elevacije ruke. Ponekad se naziva reverzibilan otok. Manjeg je stepena i testast.

Stadijum II – se naziva i spontani ireverzibilni SLER. Elevacija ekstremiteta retko redukuje otok. U početku je testast, a kasnije, sa razvojem fibroznih promena, je čvršće konzistencije.

Stadijum III – karakteriše limfostatička elefantijaza sa trofičkim promjenama na koži kao što su akantoza, fibroza i depoziti masnog tkiva, a moguća je pojava i bradavičastih izraslina (kondiloma).

U okviru svakog stadijuma, može se vršiti ograničena, ali ipak funkcionalna procena težine SLER, na osnovu razlike u volumenu ekstremiteta i na osnovu nje SLER može biti: minimalan (povećanje volumena ruke < 20%), umeren (povećanje volumena 20-40 %), ili izražen (povećanje volumena > 40 %). (13,24)

1.4.5.3. Klasifikacija Američkog udruženja za fizikalnu terapiju (American Physical Therapy Association - APTA)

Ova klasifikacija koristi maksimalnu razliku u obimu između zahvaćene i nezahvaćene ruke kao meru za određivanje klase limfedema. Prema njoj se SLER klasifikuje na (68):

Blagi SLER - maksimalna razlika u obimu ruku < 3cm;

Umereni SLER - maksimalna razlika u obimu ruku do 3 do 5cm;

Izraženi SLER - maksimalna razlika u obimu ruku > 5cm.

1.4.6. Dijagnostika SLER

Iako ne postoje standardizovane tehnike za merenje limfedema, ni univerzalni kriterijumi za postavljanje dijagnoze, dijagnoza SLER je laka.

U većini slučajeva dovoljni su samo anamnestički podaci i klinički pregled. Merenje SLER je neophodno za određivanje stadijuma bolesti, praćenja progresije i procene odgovora na terapiju.

1.4.6.1. Klinička merenja

Od kliničkih merenja u dijagnozi SLER koriste se: merenje obima ekstremiteta na tipičnim mestima, merenje volumena (direktno, indirektno, perometrija), bioelektrična impendanca i tonometrija.

1.4.6.1.1. Merenje obima ekstremiteta na tipičnim mestima

Najjednostavnij i najčešće korišćena metoda u kliničkoj praksi je merenje obima ekstremiteta. Izvodi se na najmanje na 4 merna mesta (metakarpofalangealni -MCP zglobovi, radiokarpalni-RC zglob, 10cm distalno i 15cm prokismalno od lateralnog epokondila), ili na svakih 8-12cm počev od vrhova prstiju, i poredi sa kontralateralnim ekstremitetom. (13, 69) Razlika veća od 2cm između zahvaćenog i kontralateralnog ekstremiteta na najmanje 1 mernom nivou se smatra klinički značajnom i prihvatljiva je za postavljanje dijagnoze limfedema. (10, 13, 15, 69) Ovo je najjeftinij metod, ali zahteva vreme i rigorozne treninge za postizanje pouzdanog i preciznog merenja. (63) Moguće je na osnovu obima ekstremiteta izračunati volumen ekstremiteta, i podaci iz literature pokazuju da ovaj način merenja volumena dobro korelira sa direktnim volumetrijskim merenjem. (70)

1.4.6.1.2. Volumetrijsko merenje

Merenje volumena ruke (direkno ili indirektno preko obima ruke) je najčešće korišćena metoda za merenje SLER u kliničkim istraživanjima.

Volumen ruke može da se meri direktno, imerzijom ruke u graduisani sud sa vodom, pri čemu je količina istisnute tečnosti ekvivalentna volumenu ekstremiteta. Ovaj način merenja volumena detektuje promene u volumenu manje od 1%. (71) Postoje studije koje sugerišu de je imerzija ruke 15cm iznad lateralnog epikondila najbolji objektivni kriterijum. (13) Razlika u volumenu od 200ml između zahvaćene i kontralateralne ruke se smatra kriterijum za dijagnozu limfedema. (10,13,15,70)

1.4.6.1.3. Perometrija (optoelektronska volumetrija)

Perometrija je senzitivna metoda koja koristi infracrvene zrake i optoelektronske senzore za skeniranje ekstremiteta i na osnovu trodimenzionalnog prikaza izračunava promene volumena. (15, 63) Ova metoda je pouzdanija od direktne volumetrije za kvantifikaciju promene volumena gornjeg ekstremiteta. (72)

Perometar je efikasan i higijenski, jer omogućava merenje volumena ruke, bez ododirivanja kože. Glavni nedostatak navedene metode je cena. (63)

1.4.6.1.4. Tonometrija

Tonometrijom se određuje kompresibilnost ruke na osnovu vrednosti pritiska neophodnog da izazove depresiju kože. Kompresibilnost je obrnuto proporcionalna veličini SLER. Metoda još uvek nije standardizovana i pouzdanost je sporna. (15,73)

1.4.6.1.5. Bioelektrična impendanca

Bioelektrična impendanca (*bioimpedance spectroscopy* -BIS) je pouzdan i precizan metod za određivanje volumena. Bazira se na merenju rezistencije tkiva, protokom električne struje kroz ekstracelularnu i intracelularnu tečnost. (73-75) To je brza i jednostavna tehnika koja daje merni indeks koji visoko korelira sa kvantitativnim merenjima povećanja volumena ruke kod SLER. (75) Prisustvo SLER je definisano kao vrednost odnosa impendanse između zahvaćene i nezahvaćene ruke koja je veća od srednje vrednosti odnosa impendansi posmatranih u komparabilnoj zdravoj populaciji. (76)

1.4.6.2. Imidžing tehnike

Imidžing tehnike se koriste u slučajevima u kojima anamnestički podaci i klinička merenja nisu doveli do konačne dijagnoze ili u slučajevima u kojima se sumnja na limfnu opstrukciju (npr. tumorom).

1.4.6.2.1. Limfografija (LG)

Direktna LG sa uljanim kontrastom je metod kojim se odlično vizuelizuju limfni putevi, ali je invazivna, teška za izvođenje i povezana sa minor i major komplikacijama. (14,24) Može se koristiti za detaljno definisanje anatomije limfnih sudova kod pacijenata koji su kandidati za mikrovaskularnu rekonstrukciju limfatika.

Test plavom bojom („*blue dye test*“), kao metod direktne LG nije zaživeo, jer je agresivan, povremeno se komplikuje alergijskim reakcijama, ne daje informacije o nodalnom statusu, a klinička interpretacija limfne funkcije posle ovog testa je često pogrešna. (24)

Indirektnom LG se nakon intradermalnog ubrizgavanja kontrasta vizuelizuju početni limfatici i površnji kolektori. Iako korisna za istraživačke svrhe, ima ograničenu kliničku korisnost. (24)

1.4.6.2.2. Limfoscintigrafija (LSG)

Limfoscintigrafija (limfografija sa izotopom ili limfangioscintigrafija-LAS) je metoda kojom se pored vizuelizacije, vrši i funkcionalna procena limfnog sistema.

Nakon ubrizgavanja radiofarmaka, gama kamerom se prati njegova distribucija od mesta uboda, vreme prelaska u aksilu (ili preponu), odsutnost ili prisutnost velikog limfnog kolektora, broj i veličina limfnih sudova i žlezda, prisutnost kolaterala i refluksa, sa zahvaćene i kontralateralne strane. (77)

Kriterijumi za poremećenu limfnu funkciju su odložena, asimetrična ili odsutna vizualizacija regionalnih limfnih žlezda i retrogradni protok limfe (dermalni „backflow“).

Iako je ranije smatrana „zlatnim standardom“ u dijagnostici limfedema, LSG nije opravdala očekivanja, te se danas retko koristi. (24,78)

1.4.6.2.3. Indociainin zelena limfografija

Indociainin zelena limfografija (*indocyanine green lymphography* -ICG-LG) se pokazala kao neinvazivna, bezbedna i relativno jednostavna za izvođenje u proceni superficijalne limfatične funkcije, kod, ne samo sekundarnog, nego i primarnog limfedema, i predstavlja alternativu tradicionalnoj LSG (barem za površnu limfatičnu funkcionalnu procenu). Stadijumi dermalnog retrogradnog protoka na osnovu ICG-LG nalaza su u linearnoj korelaciji sa kliničkim stadijumima SLER i omogućavaju ranu dijagnozu SLER , čak i u subkliničkoj fazi. (78-81)

1.4.6.2.4. Blisko infracrveno fluorescentno snimanje

Tehnika bliskog infracrvenog fluorescentnog snimanja (*near infrared fluorescent imaging*-NIFR) je novija dijagnostička metoda u polju limfologije, koja vizuelizuje arhitekturu površne limfatične mreže i aktivnu kontraktilnu funkciju.

Nakon intradermalne injekcije kontrastnog sredstva, lokacija i kretanje kontrastnog sredstva u limfaticima se istovremeno vide u oba ekstremiteta koristeći dva sistema fluorescentnog snimanja, nakon čega se može kvantifikovati kontraktilna limfna funkcija.

Ova tehnika je značajna za predkliničku detekciju limfedema kod onkoloških pacijenata. (82,83)

1.4.6.2.5. Kompjuterizovana tomografija (CT)

Kompjuterizovanom tomografijom se može anatomski locirati edem (sub- ili epifascijalno), debljina kože, kao i karaktersitike potkožnog tkiva. Glavne karakteristike CT nalaza kod pacijenata sa limfedemom su: zadebljanje kože, potkožni edem, saćast izgled i, kod malog broja slučajeva, proširenje mišićnog kompartmenta. (84) Monofotonska emisiona kompjuterizovana tomografija (*single photon emission computed tomography*-SPECT) sa trodimenzionalnim prikazom limfnog sistema, daje više anatomskih informacija.

1.4.6.2.6. Magnetna rezonanca (MR)

MR sa ili bez kontrasta, se takođe koristi u proceni limfedema. Karakteristike limfedema na MR su: cirkumferentni edem u epifascijalnom kompartmentu, šupljine „poput saća“ između mišića i kože, te značajno zadebljanje dermisa. Anatomske informacije dobijene uz pomoć MR kompletiraju funkcionalnu procenu dobijenu LSG. (32)

1.4.6.2.7. Duplex ultrasonografija

Duplex ultrasonografijom se definiše status limfnih žlezda, kao i promene na limfnim sudovima i venama ruke. Ultrazvučna evaluacija debljine potkožnog tkiva je koristan parametar za procenu limfedema i odgovora na terapiju. Ultrazvukom se može observirati debljina kožnog, epifascijalnog i subfascijalnog kompartmenta. Ova tehnika prikazivanja se koristi u diferencijalnoj dijagnostici i u terapijskim u monitoringu, iako dodatno preciziranje može postati neophodno kako bi se bolje okarakterisao spektar potkožne fibroze koji se može sresti u limfedematoznom tkivu. (32,85)

1.4.6.3. Druge tehnike

Druge tehnike kao što su, fluorescentna mikrolimfangiografija (FM), monofotonska emisiona limfoscintigrafija subkutani sken (singl C-scan), limfokserografija, dvoenergetska apsorpciometrija X zracima (*Dual-energy X-ray absorptiometry*-DEXA), mogu pomoći pri definisanju i klasifikaciji limfedematoznog ekstremiteta, ali se ne koriste rutinski, već najčešće samo u istraživačke svrhe.

1.5. Terapija SLER

Lečenje SLER bi trebalo da počne sa naporima za unapređenje preventivnih mera za njegov razvoj. Preoperativna evaluacija, koja obuhvata preoperativno merenje obima i/ili volumena zahvaćene i nezahvaćene ruke, i preventivna edukacija pacijenata o nezi ruke i kineziterapiji nakon operacije, treba da se provedu kod svih pacijenata kod kojih se planira operativno lečenje malignog tumora dojke. Tokom ovog početnog susreta sa pacijentima konstatuju se i faktori rizika za razvoj SLER. (9) Terapiju treba obezbediti čim se jave prvi znaci SLER. (86,87,88) U toj fazi još uvijek nema razvijene fibroze i elastično tkivo je funkcionalno. (88) Ranije započeto lečenje daje bolje rezultate i sprečava progresiju otoka u hroničnu fazu. (86,89)

Opšti cilj terapije SLER je redukcija otoka, mobilizacijom kongestirane intersticijalne tečnosti, smanjenje proliferacije vezivnog i masnog tkiva, kontrola simptoma i minimalizovanje posledica. (13, 90)

Koncept konzervativne, nefarmakološke terapije SLER spada u domen fizikalne medicine i rehabilitacije i uključuje odabir optimalnog modaliteta terapije u zavisnosti od subjektivnih simptoma, stepena izraženosti i dužine trajanja limfedema.

1.5.1. Kompleksna dekongestivna fizikalna terapija (KDFT)

Najefikasnij i najčešći oblik terapije SLER je kompleksna/kompletna dekongestivna fizikalna terapija (KDFT), koja se, prema mnogim autorima, smatra „ zlatnim standardom“ u lečenju limfedema. (9,63,86, 88, 90-92) Prvi ju je opisao *Alexander von Winiwarter*, hirurg iz Beča, 1892. godine. (14)

KDFT, poznata i kao dekongestivna limfatična terapija (DLT), podrazumeva, empirijski izvedenu višekomponentnu tehniku koja je dizajnirana da smanji stepen limfedema i održi zdravlje kože i potpornih struktura. (9,24,93)

Ovaj terapijski koncept se zasniva na shvatanju da limfedem zahvata celi telesni kvadrant, iako se njegov efekat vidi samo na ruci. (13,86)

Sastoji iz dvofaznog programa lečenja: terapijske (inicijalne) faze i faze održavanja.

1. Prva faza (inicijalna, terapijska faza/ faza lečenja) kojom se nastoji postići maksimalna dekongestija telesnog kvadranta. Komponente ove faze uključuju: negu kože i noktiju, manuelnu limfnu drenažu (MLD), kompresivnu terapiju (kratkoelastičnu višeslojnu bandažu), kineziterapiju sa plasiranom bandažom i edukaciju pacijenta. Pacijenti dobijaju dnevnu terapiju pet dana

nedeljno, sa merenjem obima i/ili zapremine ekstremiteta na kraju svake nedelje, sve do postizanja platoa dekongestije. Trajanje prve faze zavisi od odgovora pacijenta na terapiju i obično iznosi dve do četiri, a prema nekim autorima i do šest nedelja. (9,13,14,86)

2. Druga faza (faza održavanja) ima za cilj da sačuva i optimizira rezultate postignute u prvoj fazi primenom naučenih postupaka KDFT u kućnim uslovima. Sastoji se od nege kože, samodrenaže, nošenja kompresivnog rukava tokom dana i, ako je potrebno, kratkoelastične višeslojne bandaže noću i kineziterapije. Faza održavanja je program doživotne briga o sebi i aktivno učešće pacijenta je od ključnog značaja.

Merenje obima i/ili volumena ekstremiteta treba pratiti svakih šest meseci ili ranije ako je potrebno. Ponovna procena treba da obuhvati pregled i, ako je potrebno, modifikaciju pacijentovog programa održavanja u kućnim uslovima i zamenu kompresivnog rukava. (9,13,86.)

Tabela 2. prikazuje smernice za lečenje limfedema Američkog venoznog foruma iz 2009. godine. (14)

Tabela 2. Smernice za lečenje limfedema Američkog venoznog foruma

SMERNICE ZA LEČENJE LIMFEDEMA AMERIČKOG VENOZNOG FORUMA	Nivo preporuka	Nivo dokaza
1. Za smanjenje limfedema preporučuje se KDFT koja uključuje MLD, kratkoelastičnu višeslojnu bandażu, kineziterapiju sa plasiranom bandażom, negu kože i edukaciju pacijenta za fazu održavanja.	I	B
2. Preporučuje se svakodnevni tretman, minimum 5dana sedmično i nastavlja do uspostavljanja "normalnog volumetrijskog platoa"	I	C
3. Kod nekih pacijenata se preporučuje primena presoterapije	II	C
4. Za fazu održavanja kod pacijenata sa limfedemom II i III stadijuma preporučuje se primena kratkoelastične višeslojne bandaže noću. Kao alternativa mogu se koristiti kompresivne čarape ili rukavi.	I	B
5. Tokom izvođenja vežbi preporučuje se nošenje kompresivne odeće ili bandaže.	I	C
6. Za celulitis ili limfangitis preporučuje se primena antibiotika (cefaleksin, penicilin, klindamicin, cefadroksil)	I	A
7. Za profilaksu kod pacijenata koji su imali više od 3 epizode infekcije, preporučuje se primena AB, u punoj dozi, 7 dana mjesečno (cefaleksin, penicilin, klindamicin, cefadroksil).	I	C

Radionica Američkog udruženja za kancer, o SLER nakon karcinoma dojke, iz 1998. godine je objedinila pregled, modifikacije i karakteristike različitih programa KDFT koje su opisali

Vodder, Leduc, Foldi i Casley-Smith. Iako su osnovni principi isti za svaku školu, tehnike MLD se donekle razlikuju u pogledu stepena pritiska i dužine trajanja primenjenih pokreta. Pored toga, Leduc tehnika koristi presoterapiju sa niskim pritiskom (<40 mm Hg), a *Casley-Smith* grupa je koristila benzopirone koji se sada ne koriste. (86)

1.5.1.1. Nega kože i noktiju

Nega kože i noktiju se preporučuje radi smanjenja dermalne kolonizacije bakterijama i gljivicama koja može da dovede do ponovljenih ataka celulitisa i/ili limfangiutisa. Koža ruke mora biti vlažna, te se koriste losioni niske PH vrednosti, koji se upotrebljavaju dva puta dnevno, pre i nakon skidanja elastične kompresije. Svaku potencijalnu traumu kože ruke treba prevenirati, a ukoliko se dogodi (ubod, posekotina, ogrebotina) adekvatno sanirati. (9, 13, 15)

1.5.1.2. Manuelna limfna drenaža (MLD)

Manuelna limfna drenaža (MLD, manuelna limfodrenažna masaža) je tehnika limfne dekompresivne masaže koja stimuliše limfne sudove da se kontrahuju, usmeravajući limfu u susedne, funkcionalno očuvane limfne bazene. (9, 13, 60, 63, 86, 87)

Izvođači je posebno obučeni terapeuti primenom sporih, ritmičkih i lakih manevara koji prate osećaj fiziološke drenaže. Efekti ove tehnike uključuju odloženo širenje tkivnih kanala, favorizovanje formiranja novih limfnih anastomoza, stimulisanje limfne angiomotoričke aktivnosti, povećanje resorpcije tečnosti i proteina i obnavljanje ćelija imunog sistema. (88)

Drenaža počinje stimulacijom limfnih sudova i nodusa kontralateralnog, nezahvaćenog limfnog kvadranta (vrat, kontralateralna aksila, ipsilateralna prepona). Dekongestija zdravog regiona (kvadranta) mu omogućava prihvatanje limfe iz susednog, bolesnog područja.

Potom se prelazi na zahvaćeni kvadrant tačno određenim redosledom- prvo se prazne proksimalni, a zatim distalni segmenti (trup, rame, nadlaktica, podlaktica, ručje, šaka), kako bi se ispraznili proksimalni limfni putevi i omogućilo oticanje limfe iz distalnih. Unutar svakog segmenta smer drenaže je u pravcu oticanja limfe, tj. od distalno ka proksimalno. (9, 13, 69, 86, 94, 95)

Apsolutne kontraindikacije za MLD su (9, 95):

1. aktivni celulitis ili druge upale u zahvaćenom ekstremitetu;

2. akutna tromboza dubokih vena;
3. umereno do jako izražena srčana insuficijencija (koja se može pogoršati povećanjem centralnog venskog volumena izazvanog mobilizacijom limfe);
4. insuficijencija bubrega;
5. ciroza jetre sa ascitesom;
6. opstrukcija gornje šuplje vene (sindrom vene cave superior ili SVCS)

Relativne kontraindikacije za MLD su: aktivni malignitet, metastatska bolest, bronhijalna astma (tokom MLD može da dođe do parasimpatičke aktivacije koja može promovisati napad astme) i neregulisana hipertenzija (koja se može pogoršati povećanjem centralnog venskog volumena krvi izazvanog MLD). (9) Ranije je objavljivani teorijski koncept da MLD može dovesti do širenja raka mobilizacijom uspavanih malignih ćelija, koje preko limfnih žlezda dospevaju u krvotok, iako samo difuzni karcinomatozni infiltrati koje su se već proširili na limfne kolektore kao tumorski trombi mogu biti mobilisani takvim tretmanom. (9, 24) Aktivni malignitet i metastatska bolest su relativne, lokalne kontraindikacije za MLD. Kod ovih pacijenata, MLD ne doprinosi širenju bolesti i može se izvoditi kao deo palijativne terapije, zajedno sa hemio- ili radioterapijom, uz preporuku da se ne izvodi u regiji tela direktno pogođenoj tumorom ili metastazama, i uz saglasnost pacijenta. (9, 24, 95, 96)

1.5.1.3. Kompresivna terapija

Nakon MLD sledi kompresivna terapija. Ovom terapijom se održava i optimalizuje dekongestija postignuta MLD, prevenira reakumulacija već evakuisane tečnosti, sprečava istezanje kože i održava fiziološki oblik ekstremiteta. Dva su tipa kompresivne terapije: kompresivno bandažiranje i kompresivni delovi odeće .

1.5.1.3.1. Kompresivno bandažiranje

Bandažiranje smanjuje ultrafiltraciju, smanjuje permeabilnost krvnih kapilara za proteine plazme, povećava resorpciju limfe i stimuliše limfni transport, dovodi do konstrikcije vena i zatvaranja inkompetentnih venske valvule, smanjuje volumen krvi i povećava brzinu protoka u venskom sistemu (profilaksa tromboze), povećava efekat mišićne i zglobne pumpe, usporava stvaranje i razbija depozicije masnog i vezivnog tkiva (masažni efekat). (9, 13, 14, 24, 93, 94)

Prilikom propisivanja i aplikaciji bandáže treba voditi računa o (95, 97):

1. pritisku koji prouzrokuje bandaža (P- pressure);
2. vrsti bandáže: slojevi, komponente, elastična svojstva (LA-layers, C-components, E- elastic properties);
3. frekvenciji promene bandáže.

1. Pritisak. Pritisak koji uzrokuje kompresivna bandaža se može predvideti prema *Laplace*-ovom zakonu. Prema ovom zakonu subbandažni pritisak će se povećati sa povećanjem pritiska zavoja i povećanjem broja slojeva, a smanjiti sa povećanjem obima ekstremiteta i širine zavoja.

$$P = T \times N \times 4630 / C \times W$$

P-subbandažni pritisak;
 T-pritisak zavoja u kilogramima sile;
 N- broj slojeva;
 W- širina bandáže;
 C-obim ekstremiteta.

U praksi to znači da je za veći obim ekstremiteta, potrebna veća kompresija (veći pritisak/tenzija zavoja i veći broj slojeva/namotaja). Tehnika osmice povećava broj slojeva aplikovane bandáže i rezultira u većem subbandažnom pritisku u odnosu na spiralnu tehniku. (95)

Kratkoelastična bandaža stvara vršne pritiske koji proizvode masažni efekat i stimulišu limfni tok. Kad se mišići kontrahuju i šire (npr. tokom vežbi), oni deluju protiv otpora kratkoelastičnog zavoja i pritisak unutar zavoja se povećava privremeno (visok radni pritisak). Pritisak u mirovanju uzrokovan kratoelastičnom bandažom je mali. Ciklus između niskih pritisaka u mirovanju i visokih radnih pritiska deluje kao pumpa i stimulise reapsorpciju limfe.

Zbog niskog pritiska u mirovanju ova vrsta bandáže se toleriše bolje od duguelastične, koja stvara visok pritisak u mirovanju. Najbolji terapijski efekat bandaža će postići u kombinaciji sa pokretom. (9, 13, 14, 86, 95, 98)

2. Vrsta bandáže. Za terapiju SLER se primenjuje višeslojna kratkoelastična bandaža, koja se tokom terapijske faze KDFT aplikuje na zahvaćenu ruku nakon MLD, od distalno ka proksimalno. (9, 13)

Komponente višeslojne kratkoelastične bandáže su (95, 98):

- 1) Tubularni zavoj je protektivni i upijajuću sloj između kože i ostalih slojeva. Izrađuje se od pamuka ili viskoze i aplikuje na celu regiju koja će biti bandažirana.
- 2) Elastični zavoj od gaze za bandažu prstiju prevenira ili smanjuje otok prstiju, ali ne sme ometati funkciju prstiju.

3) Mekana sintetička vuna ili poliuretanska pena je subkompresivna bandaža od vate ili lista pene. Štiti kožu, potkožno tkivo i koštane prominencije i ujednačava distribuciju pritiska uzrokovanu ostalim slojevima bandaže. Dodatno punjenje može biti potrebno na tačkama vulnerabilnim na pritisak, kao što je kubitalna jama.

4) Poliuretanska pena velike gustine se aplikuje lokalno, preko sintetičke vune ili ispod poliuretanske pene, s ciljem da omekša zadebljala područja ili regije posebno vulnerabilne za nasatnak edema (npr. dorzum šake). Dostupna je u obliku podloga ili pokrivača različite debljine koji se mogu rezati.

5) Višestruki slojevi kratkoelastičnog zavoja sa 50% preklapanja i 50% istezanja pokrivaju celu ruku i pružaju kompresiju. Izrađeni su od nabranog pamučnog prediva i maksimalna elastičnost im je do 70%. (14) Dostupni su kao neadhezivni, kohezivni ili adhezivni i u različitim širinama (4, 6, 8, 10 i 12cm).

6) Trake nakon završetka bandaže osiguravaju krajeve zavoja.

3. Frekvencija promene bandaže. Za sada nema dokaza koji indikuju koliko često će se bandaža menjati. Kliničko iskustvo preporučuje promenu svaki dan tokom prvih 7 dana. Ovo će minimalizovati klizanje bandaže i osigurati subbandažni pritisak neophodan da održi smanjenje edema. Nakon ovog perioda, u zavisnosti od terapijskog protokola, moguće je smanjiti učestalost menjanja bandaže na 2-3x sedmično. (95)

1.5.1.3.2. Kompresivni delovi odeće

Kompresivni rukavi sa ili bez rukavica se koriste tokom faze održavanja SLER, kao monoterapija ili u kombinaciji sa bandažiranjem. Takođe se mogu koristiti za profilaksu SLER (kod pacijenta sa povećanim rizikom) ili kao kompresivna terapija tokom terapijske faze kod blagog SLER (stadijum I SLER prema ISL). (90, 95)

Pri odlučivanju da li je pacijent pogodan za kompresivni rukav, pored kontraindikacija za kompresivnu terapiju treba uzeti u obzir i sledeće faktore: intaktnost i elastičnost kože, testastost edema, očuvanost ili narušenost oblika ruke, saglasnost, motivaciju i spretnost pacijenta, sposobnost tolerancije rukava i monitoringa stanja kože. (95)

Rukavi se izrađuju se u više veličina ili po narudžbi. Prema metodi proizvodnje tkanine mogu biti kružno i ravno tkani.

Pri propisivanju rukava važno je odrediti: količinu rukava (najmanje 2- jedan za nošenje i drugi za pranje), stepen kompresije, proizvođača, vrstu tkanja, dužinu, fiksaciju i dodatke ako su potrebni (silikonski vrh, dodatak za grudi, trup), definisati veličinu za fabrički proizveden rukav, a za rukav po narudžbi obezbediti mere koje zahteva proizvođač.

Pacijenti pogodni za fabrički napravljen rukav su oni kod kojih je oblik ekstremiteta očuvan ili minimalno narušen. Rukavi izrađeni po meri (većinom ravno tkani) mogu biti neophodni ako se standardne veličine rukava ne uklapaju ispravno i mogu se prilagoditi širem opsegu anatomske narušenosti. (93- 95) Nose se tokom dana tj. budnih sati, a skidaju noću. Dokazano je da je nošenje rukava tokom 6 uzastopnih sati dnevno ima najveću korist. (13, 87, 93)

Neki pacijenti zahtevaju noćnu kompresiju sa bandažom, a pojedini limfolozi preporučuju korišćenje kompresivnog rukava noću. (9, 93, 94)

Stepen kompresije. Kompresija koja se primenjuje za rukav je graduisna - na proksimalnom kraju rukava pritisak je 50 do 80% od ukupnog pritiska na ručju. (95) Veći pritisak u distalnim delovima ruke podstiče pokretanje tečnosti sa periferije i sprečava reakumulaciju limfne tečnosti distalno. (9, 13, 93, 94)

Generalno, stepen kompresije koji se koristi za tretiranje limfedema ruke je manji od onog koji se koristi za donje ekstremitete. (95)

Nacionalna mreža za limfedem (*National Lymphedema Network –NLN*) preporučuje da kompresivna odeća treba da bude najmanje klase I kompresije za limfedem gornjih ekstremiteta, dok se za limfedem donjih ekstremiteta preporučuju više klase. (99)

U Sjedinjenim Američkim Državama (SAD), ne postoje zvanični standardi za klasifikaciju klasa kompresivne odeće, a najčešće korištena klasifikacije je vremenom postala prihvaćena norma. Ova klasifikacija ima više pritiske u odnosu na evropske standarde (tabela 3).

Tabela 3. Klasifikacija klasa kompresivne odeće

	Nemački standardi za klasifikaciju kompresivnih klasa	Najčešće korištena klasifikacija kompresivnih klasa u SAD
Klasa I	18-21mmHg	20-30mmHg
Klasa II	23-32mmHg	30-40mmHg
Klasa III	34-46mmHg	40-50mmHg
Klasa IV	>49mmHg	50-60mmHg

Preporuke za stepen kompresije i vrstu rukava Grupe za kompresivnu odeću Britanskog društva limfologa (British Lymphology Society compression garments group) i Radne grupe za limfedem (Lymphoedema Framework Working groups) su date u tabeli 4. (95)

Tabela 4. Preporuke za stepen kompresije i vrstu rukava Grupe za kompresivnu odeću Britanskog društva limfologa i Radne grupe za limfedem

KOMPRESIVNI RUKAV ZA LIMFEDEM RUKE		
INDIKACIJE	KLASIFIKACIJA KOMPRESIVNIH RUKAVA	PREPORUKE
- Profilaksa - Blag SLER - ISL stadijum I-II - Očuvan oblik ruke - Palijativna terapija	Nizak stepen kompresije (14-18mmHg)	- Kružno ili ravno tkan - Fabrički napravljen - Pomoć pri aplikaciji može biti potrebna kod manje spretnih i starijih osoba
- Umeren SLER - ISL stadijum II-III - Blaga narušenost oblika ruke	Srednji stepen kompresije (20-5mmHg)	- Kružno ili ravno tkan - Fabrički ili napravljen po narudžbi - Može biti napravljeni sa ulošcima za tretman područja zadebljalog tkiva - Umeci se mogu koristiti u unutrašnjosti lakta u slučaju iritacije i/ili traume
- Izražen SLER - ISL stadijum III - Znatna narušenost oblika ruke	Visok stepen kompresije (25-30mmHg)	-Tako visoki pritisak je potreban samo u izuzetnim slučajevima

Ako pacijent ne može da toleriše propisani stepen kompresije, propisuje se rukav sa nižim stepenom kompresije. (95) Rukav treba menjati svakih 3 do 6 meseci ili kad izgubi elastičnost. Mlađim i veoma aktivnim osobama je potrebna češća zamena rukava. (9, 93) Na rukav se može razviti alergija (na alergene kao što su fabrička boja, lateks ili najlon). (9, 93, 95)

Apsolutne kontraindikacije za kompresivnu terapiju su (9, 13, 14, 93, 95):

1. umereno i jako izražena srčana insuficijencija;
2. periferna arterijska okluzivna bolest [odnos krvnog pritiska u predelu gleznja i ruke (*Ankle-Brachial Pressure Index-ABPI*) <0,4];
3. infekcija, limforeja i ekstenzivne ulceracije na zahvaćenom ekstremitetu (apsolutna kontraindikacija za rukav, ali ne iza bandażu: može se aplikovati manji pritisak i bandaża sa cinkom).

Relativne kontraindikacije za kompresivnu terapiju su:

1. neregulisana hipertenzija (koja se može pogoršati povećanjem centralnog venskog volumena krvi izazvanog kompresivnom bandažom);
2. periferna arterijska okluzivna bolest (ABPI: 0,4-0,9);
3. dijabetesna vaskulopatija ili neuropatija (može da smanji detekciju bola uzrokovanog nepravilno postavljenom kompresijom, što može dovesti do oštećenja tkiva i infekcije).
4. pareza/paraliza zahvaćenog ekstremiteta, senzorni deficit (flakcidni ekstremitet pruža nedovoljan otpor kada se koristi kompresivna terapija, paralitičan ekstremitet ne može da stvori mišićnu pumpu, svako smanjenje osećaja može proizvesti povrede zbog nepropisno postavljene kompresivne terapije).

1.5.1.4. Kineziterapija

Finalna komponenta obe faze KDFT je terapijsko vežbanje sa plasiranom bandažom ili kompresivnim rukavom. Program vežbi pod nadzorom tokom terapijske faze KDFT ima za cilj da kontroliše otok, povрати obim pokreta, poveća mišićnu snagu, poboljša ili maksimizira funkciju gornjeg ekstremiteta. (91)

Efekti kineziterapije kod pacijenata sa SLER su (14,88,95):

1. kompresija kolektora tokom mišićne kontrakcije koja dovodi do povećanja stope limfnog protoka;
2. povećanje venskog protoka;
3. facilitacija mišićno-zglobne pumpe;
4. povećanje mobilnosti mekih tkiva;
5. jačanje mišića i sprečavanje mišićne atrofije;
6. unapređenje funkcionalne upotrebe zahvaćenog ekstremiteta;
7. poboljšanje kardiovaskularne funkcije;
8. poboljšanje funkcije imunološkog sistema;
9. pozitivan psihološki efekat.

Vežbe koje se primenjuju su: vežbe dijafragmalnog disanja, vežbe za limfedem (korektivne vežbe), vežbe istezanja/fleksibilnosti, aerobne vežbe i vežbe sa otporom. (13,14,91,95,99)

1. Vežbe dijafragmalnog disanja povećavaju stopu limfnog protoka povećavajući transportni volumen ductus thoracicus-a (sukcioni efekat). (13)
2. Vežbe za limfedem (korektivne vežbe) uključuju aktivne, ponavljajuće pokrete zahvaćene ruke u udobnom obimu pokreta. To pomaže prirodnoj mišićoj pumpi da poveća povratak venske i limfne tečnosti u cirkulaciju iz otečenog područja. (99)
3. Vežbe fleksibilnosti/ istežanja obuhvataju širok spektar aktivnosti koje istežu mišiće i vezivno tkivo. SLER nakon lečenja raka dojke može biti povezan sa zategnutim mišićima i vezivnim tkivom zbog fibroznih priraslica od operacije ili zračenja, što može smanjiti obim pokreta u mišićima i zglobovima. Optimalna limfna funkcija zahteva punu pokretljivost mišića i zglobova. (99)
4. Aerobne vežbe (šetnja, trčanje, biciklizam, plivanje) povećavaju kapacitet srca i pluća, poboljšavaju stanje mišića, smanjuju telesnu težinu i deluju na celokupno zdravlje, što je vrlo korisno kod osoba sa limfedemom svih uzroka, uključujući SLER nakon lečenja raka dojke. Jednostavna su i efikasna intervencija za umor povezan sa rakom (cancer related fatigue) i tretmanom za rak. (14, 99)
5. Vežbe sa otporom. Za pacijente nakon operacije raka dojke, tradicionalno je savetovano izbegavanje vežbi sa otporom zahvaćene ruke, kao i sportova koji uključuju ponavljajuće pokrete protiv otpora, kao što su veslanje, tenis ili golf, da bi se smanjio rizik od razvoja ili pogoršanja SLER. Međutim, rezultati nekoliko randomiziranih kontrolisanih studija uz podršku drugih studija, su pokazali da vežbe sa otporom zahvaćene ruke i aerobne vežbe ne povećavaju rizik za nastanak SLER, ne uzrokuju pogoršanje SLER, smanjuju broj i ozbiljnost simptoma ruke i šake i neželjenih efekata terapije kancera, povećavaju mišićnu snagu, poboljšavaju kardiovaskularni kapacitet, sposobnost za obavljanje aktivnosti svakodnevnog života i kvalitet života. (91, 99-105) Dakle, vežbe sa otporom kod pacijenta sa SLER su dozvoljene, ali ih treba izvoditi oprezno, počevši sa malim otporom, malim brojem ponavljanja i postepeno povećavati opterećenje. (13, 99) Važno je odrediti tip napora koji omogućava ravnotežu između povećanja snage i uklanjanja limfnog opterećenja (uzimajući u obzir oslabljen transportni kapacitet). Zbog toga što količina limfnog opterećenja i rezidualnog drenažnog kapaciteta limfnog sistema varira od osobe do osobe, napor mora biti individualno određen i aplikovan u odgovarajućim dozama. Ovaj nivo je određen intenzitetom, trajanjem, obimom, gustinom i frekvencijom kineziterapijskog programa. Svaki od ovih faktora se može individualno modifikovati da bi program bio što efektivniji.

1. Intenzitet kineziterapijskog programa mora biti određen tako da se naprezanje tokom izvođenja pokreta percipira kao vrlo lagano ili lagano.

2. Trajanje. Tokom prve sedmice treba izvoditi 3-5, a potom 10 ponavljanja da bi dozvoliliu telu da se navikne na novi pokret. Kasnije se povećava na 15 ponavljanja. Otpor se ne sme povećavati dok pacijent nije u stanju da izvede 30 ponavljanja bez umaranja. Kad se otpor poveća broj ponavljanja se opet smanjuje na 15. Svaki set vežbi je praćen periodom odmora.

3. Obim, tj. broj setova vežbi je 2-3 seta.

4. Gustina tj. dužina odmora između setova vežbi je 2-4 minute.

5. Frekvencija. Tokom terapijske faze KDFT vežbe se izvode svaki dan, a tokom faze održavanja 2-3 x sedmično. (14)

Utvrđeno je da vežbe sa otporom mogu izazvati privremeni (24 - časovni) akutni porast limfedema. (91) Ako je je otok prisutan duže od 24 sata nakon vežbanja, smanjiti intenzitet, trajanje ili frekvenciju vežbanja. (13)

Opšti sigurnosni principi vežbanja kod pacijenata sa SLER su (13,14,95,99):

- intenzitet i stepen napora treninga mora se individualno prilagoditi kapacitetu pacijenta i njegovom limfnom sistemu;
- pacijente treba poticati da uključe odgovarajuće faze zagrevanja i hlađenja kao deo vežbi kako bi se izbeglo pogoršanje oticanja;
- pacijenti bi uvek trebali vežbati sa kompresivnim rukavom ili bandažom;
- primena „nezamorljivog“ vežbanja je idealna, jer ne aktivira dodatno stvaranje intersticijalne tečnosti;
- tokom izvođenja pokreta nikada se ne sme osetiti zategnutost, težina ili bol u ruci;
- ako se pacijentova ruka brzo umara i javi se otok, vežbe se odmah moraju prekinuti;
- dizanje teškog tereta, ponavljajuće pokrete, pokrete trganja/ yanking, cepanja/ tearing, mućenja/ wipping i dugotrajnog ljuljanja ruke, utege koji se zamotavaju čvrsto oko ruke, kao i ekstremnu vrućinu ili pregrevanje treba izbegavati.

Akva limfatična terapija pomaže kod otoka donjih ekstremiteta; međutim, istraživanja koja podržavaju njenu upotrebu za limfedem gornjih ekstremiteta nisu pronađena. (91)

Elevacija. Podizanje zahvaćenog ekstremiteta često je savetovano za smanjenje otoka. Smatra se da elevacija deluje povećavanjem venske drenaže i smanjenjem kapilarnog pritiska i proizvodnje limfe. Elevacija ekstremiteta može biti korisan dodatak aktivnog lečenja, ali ne bi trebalo da

ometa funkciju ili aktivnost. (95) Akva limfatična terapija pomaže kod otoka donjih ekstremiteta; međutim, istraživanja koja podržavaju njenu upotrebu za limfedem gornjih ekstremiteta nisu pronađena. (91)

1.5.1.5. Presoterapija (intermitentna pneumatska kompresija- IPK)

Presoterapija se, prema preporukama nekih autora, može koristiti kao dodatak intenzivnoj fazi KDFT ili tokom faze održavanja. (92, 95,98,106-108) Kao primarna komponentu KDFT priznata je od strane Saveta američkog federalnog zdravstvenog osiguranja za unapređenje medicinskih dokaza i ostvarenje prava na osiguranje (*Medicare Evidence Development and Coverage Advisory Committee –MEDCAC*) 2009. godine. (63)

Ona podrazumeva primenu mehaničkih uređaja (pneumatskih pumpi, limfodrenažera, aparata za presoterapiju) koji se, preko dodatka u obliku rukava, pune vazduhom, dovodeći do intermitentne ili uzastopne kompresije ekstremiteta. (13, 60, 88, 95) Pneumatske pumpe mogu biti: jednokomorne ili višekomorne, sekvencijalne (segmentne, dinamičke) ili nesekvencijalne (nesegmentne, statičke), gradijentne ili negradijentne.

Noviji modeli imaju više odeljaka (komora) i pružaju sekvencijalnu kompresiju, sa gradijentom pritiska od oko 10 mm Hg između svake komore i većim pritiskom u distalnim komorama, što obezbeđuje pumpajuće kretanje limfe ka desnoj pretkomori. Postoje dve faze pumpanja koje simuliraju MLD: pripremna faza, koja aplikuje pritisak od proksimalno ka distalno, nakon čega sledi faza za drenažu, koja vrši pritisak u distalno –proksimalnom smeru. (13,24,69,86-88,92,94)

Pritisak tokom primene IPK. Nema konsenzusa o standardnom pritisku za tretman SLER. Preporučuje se primena pritiska između 30-60mmHg (nivo I do III dokaza). Pritisak veći od 60mmHg može povrediti fragilne limfne sudove. Primena nižeg pritiska u dužem vremenskom intervalu je efikasnija od primene većeg pritiska u kraćem vremenskom intervalu. (13,86,92,95, 98)

Dužina trajanja i učestalost presoterapije. Optimalna učestalost i dužina trajanja pojedinih sesija presoterapije je još uvek neusaglašena. Minimum trajanja sesije je 15minuta, maksimum 1sat/2 puta dnevno, a prema nekim autorima i do 6 sati. Raspored tretmana je obično dnevni ili 5 dana nedeljno, a ukupno trajanje varira od 2 do 3 dana do 4 nedelje. (13, 60, 86, 87, 92, 98)

Efikasnost. U sistematskom pregledu literature iz 2013. godine koji je evaluirao primenu presoterapije u tretmanu limfedema, sa osvrtom na fiziološke promene tokom primene, nivo pritiska, dužinu trajanja terapije, efikasnost na smanjenje edema i subjektivnih simptoma, neželjene efekte i isplativost, zaključeno je da je presoterapija sigurna i dobro-tolerisana terapija koja može biti efikasna kao dodatak KDFT. (92) Prednosti i nedostaci navedene terapije u odnosu na druge terapijske modalitete su navedeni u tabeli 5.

Tabela 5. Prednosti i nedostaci presoterapije

PREDNOSTI	NEDOSTACI
<ul style="list-style-type: none"> • dinamička dekongestija ekstremiteta, sa karakterističnim sekvencijalnim (od distalno ka proksimalno) pumpanjem 	<ul style="list-style-type: none"> • mobiliše tečnost, ali ne i proteine
<ul style="list-style-type: none"> • pritisak i trajanje se dosledno reprodukuju svakom primenom 	<ul style="list-style-type: none"> • ne evakušu tečnost iz ipsilateralnog telesnog kvadranta
<ul style="list-style-type: none"> • tretman može pacijent sam provoditi u kućnim uslovima 	<ul style="list-style-type: none"> • može traumatizovati preostale, funkcionalne limfne sudove
<ul style="list-style-type: none"> • kao pasivni oblik terapije, pogodna je za pacijente koji su nepokretni i one kod kojih su kontraindikovani drugi terapijski modaliteti 	<ul style="list-style-type: none"> • nema efekta u uznapredovalom stadijumu II i stadijumu III limfedema zbog fibroznih promena

Neželjeni efekti. Tokom primene presoterapije može doći do premeštanja limfedema proksimalno ili do pojave fibroznog tkiva, takozvanog fibrosklerotičnog prstena, na nekompresovanom korenu tretiranog ekstremiteta. Ove promene su opisane kod primene monokomornih pumpi i kod razvijene fibroze, i ukoliko do njih dođe, potrebna je klinička evaluacija i razmatranje mehanizama kojim će se tretirati i trup i ekstremitet. Višekomorne sekvencijalne pumpe se dobro tolerišu u opsezima niskog do umerenog pritiska. (13, 86, 88, 95, 98)

Kontraindikacije za presoterapiju. Apsolutne kontraindikacije za primenu presoterapije su: malignitet i metastatska bolest u zahvaćenom području, infekcije kože i potkožnog tkiva, nekompenzovana kongestivna srčana insuficijencija, neregulisana hipertenzija, tromboza dubokih ili površnih vena, plućna embolija, primena antikoagulantne terapije, edem u korenu zahvaćenog ekstremiteta i edem trupa, a relativne: periferna neuropatija, bol ili ukočenost u ekstremitetu, nedijagnostikovane, netretirane ili inficirane rane, kožni graftovi, kožne bolesti koje mogu biti pogoršane sa IPC i ekstremna deformacija udova koja može ometati pravilnu upotrebu IPC. (69, 86, 95, 98)

1.5.2. Laseroterapija

Laseroterapija se poslednjih godina koristi u tretmanu limfedema, a laser male snage (tzv. hladni laser) talasne dužine 650-1000 nm, je odobren kao terapijska intervencija za tretman SLER nakon lečenja raka dojke, 2007. godine, od strane Američke organizacije za kontrolu lekova i hrane (Food and Drug Administration -FDA). (109)

Hipoteze koje objašnjavaju moguće efekte laseroterapije u tretmanu limfedema su:

1. stimulisanje limfne motoričke aktivnosti i limfangiogeneze (antiedematozni efekat);
2. sprečavanje tkivne fibroze (smanjenjem ekspresije profibroznog transformišućeg faktora rasta i depozicije kolagena tip I);
3. povećanje aktivnosti makrofaga i limfocita (antiinflamatorni efekat). (109-115)

Bazična naučna istraživanja o laseru male snage su pokazala razne celularne i molekularne promene, kao odgovor na apsorpciju fotona, uključujući stimulaciju mitohondrija, stimulaciju proizvodnje adenosin trifosfata, ribonukleinske kiseline i kolagena, povećano ili smanjeno razmnožavanje fibroblasta (zavisno od talasne dužine), povećanu proizvodnju vaskularnog endotelijalnog faktora rasta i proliferaciju endotelnih ćelije, modulaciju upalnih citokina i inhibiciju rasta bakterija. (9,111,115)

Postoji nekoliko randomizovanih studija koje su pratile efekat lasera male snage kod pacijentkinja sa SLER nakon lečenja raka dojke, sa različitim rezultatima na smanjenje volumena i stepen ublažavanja simptoma. Iako su navedene studije obuhvatile mali broj pacijenta, a broj sesija i vreme izloženosti laseru se razlikovao između studija, ukupni rezultati podržavaju primenu lasera male snage u terapiji SLER nakon lečenja raka dojke. (110-114)

Rezultati sistematskog pregleda i meta analize iz 2015. godine, koja je obuhvatila 9 studija nivoa dokaza II do IV, pružaju umerene dokaze koji podržavaju primenu lasera male snage kod pacijentkinja sa SLER nakon lečenja raka dojke. Laseroterapija dovodi do statistički i klinički značajnog smanjenje volumena ruke neposredno nakon primene, u odnosu na one bez terapije, dok za smanjenje bola nema dovoljno dokaza. Međutim, u proceni primenjivosti ovog dokaza u kliničkoj praksi, treba uzeti u obzir i niz drugih faktora. (115)

S obzirom da laser male snage povećava protok krvi i celularnu proizvodnju energije, postoji teorija da bi laser mogao imati kancerogeni uticaj na tkiva. Za sada, nema dokaza, da laserska terapija ubrzava reprodukciju tumorskih ćelija i povećava aktivnost kancera. Nijedna od studija analiziranih u ovom pregledu, nije ocenjivala efekat niskoenergetskog lasera na recidiv raka ili

metastaze. (115) Takođe, nijedna studija nije poredila efikasnost laseroterapije u odnosu na KDFT.

Neophodna su dalja, dugoročnija, istraživanja koja bi obuhvatila veći broj pacijenata, kao i primena uniformnih laserskih parametara (talasna dužina, doza, trajanje impulsa, broj, frekvencija i raspored terapija) za tretman SLER.

1.5.3. Kinesiotaping

Kinesiotaping tehnika podrazumeva primenu elastičnih (kinestetičkih, kinesio, limfnih) traka koje se rastežu duž svoje uzdužne ose i usmerenom silom olakšavaju drenažu limfe u željenom smeru. Trake podižu površinske limfne strukture (inicijalne limfne kapilare kože), smanjuju limfostatični pritisak i poboljšavaju funkciju dubljih limfnih sudova. (109)

U inicijalnoj randomizovanoj studiji, koja je obuhvatila 41 pacijentkinju sa SLER nakon raka dojke, nađena je ekvivalentna efikasnost tehnike kinesio- tape i kratkoelastične višeslojne bandaže, ali i bolje prihvatanje trake u odnosu na bandažu, što se manifestovalo manjim teškoćama u korišćenju i većoj udobnosti i praktičnosti. (116)

Elastične trake mogu da se koriste kao alternativni način dekongestije kod pacijenata koji nisu u stanju da tolerišu standardnu kompresivnu terapiju, u regijama gde je kompresiju teško aplikovati (limfedem glave i / ili vrata, trunkalni i genitalni limfedem), kao i u delovima sveta gde klimatski uslovi ograničavaju promenu višeslojne kompresivne bandaže ili rukava. (109)

Buduća istraživanja s više pacijenata i kontrolisanim studijskim dizajnom su potrebna da obezbede veći nivo dokaza i efikasne protokole kod primene ovog modaliteta u terapiji SLER.

1.5.4. Ostali modaliteti fizikalne terapije

Ultrazvuk, elektro-stimulisana limfna drenaža, visoko voltažna električna stimulacije, elektromagnetna (kratkotalasna) dijatermija, hiperbarična oksigenoterapija i akupunktura su modaliteti fizikalne terapije čija efikasnost još uvek nije utvrđena, zbog studija sa malim brojem pacijenata, nedostatka randomizovanih kontrolisanih studija i / ili zbog rezultata koji nisu bili statistički značajni. (109)

- **Redukcija telesne mase**

Pored što može da pogorša SLER nakon raka dojke, gojaznost se smatra i lošim prognostičkim faktorom u odgovoru na terapiju limfedema, te redukcija telesne mase, kod gojaznih pacijentkinja, treba biti integrisana u plan lečenja limfedema. (24,117)

- **Psihosocijalna rehabilitacija**

Psihosocijalna podrška sa programom procene i poboljšanja kvaliteta života je integralna komponenta bilo kog tretmana limfedema. (13,24)

1.5.5. Farmakološka terapija

Ne postoji hronična farmakološka terapija koja se preporučuje kod pacijenata sa limfedemom.

- **Diuretici**

Diuretici, koji su preporučivani u prošlosti, nisu efikasni u terapiji limfedema. Iako privremeno mobilišu tečnost, povećanje intersticijalnog onkotskog pritiska uzrokovano visokom koncentracijom proteina izaziva brzu reakumulaciju edema. Dugotrajna primena diuretika može da izazove štetne propratne efekte, kao što su hipotenzija, dehidracija i elektrolitna neravnoteža. (13,86,87,94) Bolesnici sa limfedemom uzrokovanim blokadom limfatika malignim ćelijama, mogu imati kratkotrajnu korist od primene diuretika. (13,24)

- **Benzopironi (kumarini i flavonoidi)**

Benzopironi pripadaju grupi lekova koja uključuje kumarine i bioflavonoide. Eksperimentalno je dokazano da oralna primena kumarina stimuliše proteolitičku aktivnost makrofaga i hidrolizu proteina u intersticijumu, olakšava njihovu apsorpciju stimulisanjem limfatičnih kolektora i umanjuje autoimunu inflamatornu reakciju, dok primena flavonoida smanjuje vaskularnu permeabilnost za proteine i povećava „pumpanje „ ductus thoracicus-a. (13,15,24,86)

U inicijalnoj randomizovanoj studiji koja je obuhvatila 31 pacijentkinju sa SLER, nađeno je , da terapija kumarinom u dozi od 400mg u trajanju od 6 meseci dovodi do smanjenja volumena zahvaćenog ekstremiteta za oko 20%. (118)

Druga randomizovana kontrolisana studija je procenjivala efikasnosti 6-mesečnog kumarinskog lečenja, u dozi od 2x200mg, kod 140 pacijentkinja sa SLER. Nađeno je da nema statistički značajne razlike u smanjenju volumena ruke u odnosu na grupu koja je primala placebo. U voj studiji je evidentiran porast amoinotransferaza u serumu kod 6% pacijentkinja, što je bilo više

nego u ranijim izveštajima. Tokom ovog istraživanja, kumarin je uklonjen sa tržišta u najmanje dve zemlje, nakon smrti pacijenata. (119)

Studija sa flavonoidima (Daflon), je otkrila trend ka smanjenju volumena ekstremiteta nakon 6 meseci terapije, ali efekat nije bio statistički značajan. (120)

Postojeći dokazi ne podržavaju rutinsku primenu ovih lekova u terapiji SLER.

- **Antibiotici**

Antibiotici se koriste u lečenju akutnih upala vezanih za limfni zastoj (celulitis/ limfangitis ili erizipel). Gljivične infekcije, uobičajena komplikacija limfedema ekstremiteta, mogu biti tretirane sa antimikotičkim lekovima (flukonazol, terbinafin). U većini slučajeva, pranje kože blagim dezinficijensima, a potom antibiotskim/ antifungalnim kremama je korisno. (13,24,60)

- **Dodaci ishrani**

Postoji manjak dokaza o efikasnosti selena, vitamina E i pentoksifilina u terapiji SLER. (87)

- **Imunološka terapija**

Efikasnost intraarterijske injekcije autolognih limfocita u terapiji limfedema je nejasna i nije naišla na širu primenu. (24, 90,121)

- **Genska terapija**

Genska terapija koja razvija nove limphangioloze u otečenim ekstremitetima je potencijalni klinički lek u budućnosti. Efikasnost ovog pristupa je ilustrovana u mišjem modelu sa limfedemom usled deaktiviranja VEGFR-3 mutacija, slično onom u hereditarnom limfedemu. Virus posredovana genska terapija sa VEGF-C koji aktivira VEGFR-3, dovodi do stvaranja funkcionalnih limfnih sudova. (122)

1.5.6. Hirurško lečenje

Većina pacijenata sa SLER se može lečiti neoperativno. Kod pacijenata kod kojih nije uspelo konzervativno lečenje ili koji imaju značajan morbiditet, razmatra se hirurška procedura. Potencijalne indikacije za operativnu intervenciju uključuju i : 1) rekurentne infekcije (celulitis/limfangitis); 2) teški deformitet ili onesposobljenost zbog limfedema; 3) uporan refraktorni bol; 4) uklanjanje viška tkiva nakon uspešne konzervativne terapije; 5) poboljšanje estetskog izgleda ekstremiteta. (92, 94, 95, 98)

Postoje tri kategorije hirurškog lečenja: ekscizione procedure, limfna rekonstrukcija i procedure prenosa tkiva. (63, 92, 98, 123) Limfna rekonstrukcija i procedure prenosa tkiva spadaju u fiziološke tehnike. (9)

1.5.6.1. Ekscizione procedure

Ekscizione procedure smanjuju veličinu otoka uklanjanjem fibroadipoznog tkiva koje se formiralo sekundarno, kao posledica hronične staze limfne tečnosti. Ove tehnike ne koriguju osnovno limfno oštećenje (tj. ne leče limfedem), već smanjuju ozbiljnost bolesti uklanjanjem viška masnog tkiva, smanjenjem proizvodnje limfe i povećanjem protoka krvi u koži. Procedure uključuju sukciono-asistiranu lipektomiju i izvedenu kožno/potkožnu eksciziju.

Sukciono-asistirana lipektomija (SAL) je moderna tehnika liposukcije kojom se otklanja potkožno masno tkivo iz suprafascijalnog kompartmana. SAL povećava dotok krvi u koži sa minimalnim morbiditetom i kratkim oporavkom. Ova tehnika ne oštećuje limfatike, smanjuje godišnji rizik od celulitisa za 30%, poboljšava kvalitet života smanjenjem ukupne veličine ekstremiteta i omogućava pacijentima da nose normalnu odeću. Rizici liposukcije su: krvarenje, infekcija i nekroza kože, abnormalne senzacije i ponovni nastanak limfedema.

Drugi pristup uključuje izvedenu kožno/potkožnu eksciziju koja je poželjna za pacijente sa teškim limfedemom koji će verovatno imati višak kože nakon SAL. Ova procedura podrazumeva uklanjanje viška kože i potkožnog fibromasnog tkiva i pokrivanje ekstremiteta sa razdvojenim kožnim graftom. Izvedena kožno/potkožna ekscizija poboljšava limfnu funkciju. Nedostaci ove tehnike u odnosu na SAL uključuju više faza, veći operativnu morbiditet, duge rezove i produženi boravak u bolnici. (63, 86, 87, 92, 94, 95, 98)

1.5.6.2. Procedure limfne rekonstrukcije

Procedure limfne rekonstrukcije su mikrohiruske i supramikrohiruske tehnike kojima se rekonstruiše ili zaobilazi region limfne opstrukcije u cilju poboljšanja drenaže.

Mikrohiruske tehnike uključuju stvaranje anastomoza limfnih sudova i vena, limfnih čvorova i vena i distalnih i proksimalnih limfatika. Na supramikrohiruskom nivou, anastomoze se prave između distalnih potkožnih limfatika i potkožnih venula (<0,8 mm u prečniku), i te procedure su poznate kao limfatikovenularne anastomoze (LVA).

Komplikacije ovih procedura su: rana postoperativna nefunkcionalnost anastomoza kod limfovenskih anastomoza, tromboza vena kod limfonodovenskih anastomoza, rerogradni tok limfe zbog većeg venskog pritiska u odnosu na pritisak u limfnim sudovima, što u kasnijem toku pogoršava limfedem. Pored toga, tehnike su teške za izvođenje i operacije dugo traju. Ovo je smanjeno na minimum kada se izvode male, distalne, potkožne limfatikovenularne anastomoze. Prednost LVA su manji rezovi (<3 cm), korišćenje lokalne umesto opšte anestezije, kao i kraća hospitalizacija (<24 h).

Procedure limfne rekonstrukcije su, teoretski, efikasnije za rani limfedem jer, funkcionalni limfatici mogu i dalje biti prisutni i nije došlo do depozicije fibromasnog tkiva. Kod hroničnih formi limfedema ove operacije se retko mogu primeniti, jer su limfatici obliterisani (fibrozno izmenjeni, hipoplastični) čitavom dužinom ekstremiteta, sa fibroadipoznom depozicijom i inflamacijom potkožnog tkiva. (63, 86, 87, 92, 94, 95, 98)

1.5.6.3. Procedure transfera tkiva

Ove procedure podrazumevaju prenos limfnih tkiva u kongestiranu regiju sa anastomozama limfnih sudova, kako bi se ponovo uspostavio limfni protok. Tehnike uključuju transplantaciju limfnih žlezda, dugog režnja omentuma i transplantaciju stromalnih ćelija koštane srži.

Ove metode se pominju u literaturi, a praktično nema nikakvih iskustava zbog ekstremno malo urađenih operacija i nedostatka podataka o praćenju u dužem periodu. Bitni nedostaci su: radi se o velikim operacijama, mogućnosti za izduživanje organa koji se presađuju su vrlo limitirane zbog prirode samih organa i njihove vaskularizacije. Zbog toga se režnjevi ovih organa mogu koristiti samo za premošćavanje mesta „limfnog bloka“, a ne radi drenaže limfedema na velikoj površini. Komplikacije ovih operacija uključuju i rizik od oštećenja limfatika i nastanka limfedema na strani donora. (92,94,95,98)

Najveće smanjenje volumena limfedema registrovano je nakon ekscisionih procedura (91,1%), zatim limfne rekonstrukcije (52.9%), i najzad, nakon procedura prenosa tkiva (45,6%). (123)

I pored navedenih podataka, hirurško lečenje limfedema, generalno, nije dalo očekivane rezultate.

2. CILJ I HIPOTEZE

2.1. CILJ RADA

Osnovni ciljevi istraživanja su:

- Uporediti efikasnost kompleksne dekongestivne terapije u odnosu na kompleksnu dekongestivnu terapiju sa presoterapijom na funkcionalni status kod pacijentkinja sa limfedemom ruke nakon operacije karcinoma dojke.
- Uporediti efikasnost kompleksne dekongestivne terapije u odnosu na kompleksnu dekongestivnu terapiju sa presoterapijom na nivo bola kod pacijentkinja sa limfedemom ruke nakon operacije karcinoma dojke.
- Uporediti efikasnost kompleksne dekongestivne terapije u odnosu na kompleksnu dekongestivnu terapiju sa presoterapijom na kvalitet života kod pacijentkinja sa limfedemom ruke nakon operacije karcinoma dojke.

2.2. HIPOTEZE:

- Funkcionalni status pacijentkinja sa limfedemom ruke nakon operacije karcinoma dojke je značajno bolji nakon primenjene kompleksne dekongestivne terapije sa presoterapijom u odnosu na kompleksnu dekongestivnu terapiju.
- Nivo bola kod pacijentkinja sa limfedemom ruke nakon operacije karcinoma dojke je značajno manji nakon primenjene kompleksne dekongestivne terapije sa presoterapijom u odnosu na kompleksnu dekongestivnu terapiju.
- Kvalitet života pacijentkinja sa limfedemom ruke nakon operacije karcinoma dojke je značajno bolji nakon primenjene kompleksne dekongestivne terapije sa presoterapijom u odnosu na kompleksnu dekongestivnu terapiju.

3. MATERIJAL I METODE

3.1. Vrsta i mesto istraživanja

Istraživanje je sprovedeno kao prospektivna, randomizovana, paralna, nemaskirana studija na Angiološkom odseku Odjelenja IV, Zavoda za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju „Dr Miroslav Zotović“ u Banjaluci, u trajanju od 18 meseci.

3.2. Prikupljanje uzorka

U istraživanje su uključene pacijentkinje sa SLER nakon operativnog lečenja karcinoma dojke kod kojih je, nakon pregleda fizijatra, postavljena indikacija za provođenje rehabilitacionog tretmana. Muškarci nisu bili uključeni u istraživanje, jer je učestalost karcinoma dojke kod muškaraca svega 1% učestalosti karcinoma dojke kod žena, što u proseku iznosi 4-6 muškaraca godišnje u Republici Srpskoj. Uzimajući u obzir verovatnoću da bi se u dostupnoj populaciji SLER razvio kod najviše 1 muškarca godišnje, istraživanje je ograničeno na osobe ženskog pola.

Kriterijumi za uključivanje u istraživanje:

1. unilateralna disekcija aksile;
2. klinički verifikovan limfedem (razlika u obimu između zahvaćene i zdrave ruke veća od 2cm na minimum jednom mernom nivou);
3. minimum 3 meseca od poslednjeg hirurškog lečenja dojke i radioterapije;
4. KDFT nije primenjena unazad godinu dana od poslednjeg pregleda fizijatra;
5. Pristanak za uključivanje u studiju, uz prethodnu informisanost o svrsi ispitivanja.

Kriterijumi za isključivanje iz istraživanja:

1. metastatska bolest dojke;
2. klinički verifikovan akutni celulitis ili limfangitis ruke;
3. nelečena i loše regulisana arterijska hipertenzija-vrednosti sistolnog krvnog pritiska viša ili jednaka 140 mmHg i/ili dijastolnog viša ili jednaka 90mmHg;
4. srčana insuficijencija- klasa II, III, IV prema New York Heart Associaton (NYHA) klasifikaciji;
5. duboka venska tromboza ili antikoagulantne terapije;

6. oštećenja ramenog pojasa i ruke uzrokovana neurološkim, ortopedskim ili reumatološkim oboljenjima dijagnostikovanim pre operacije karcinoma dojke;
7. provedena KDFT ili bilo koji drugi tretman za SLER unazad godinu dana;
8. dijagnostikovana i medikamentozno lečena psihijatrijska oboljenja;
9. nelečeni poremećaji funkcije štitaste žlezde;
10. ciroza jetre;
11. nefrotski sindrom.

3.3. Anketni upitnik

Nakon što je utvrđeno da ispunjavaju uslove za uključivanje u istraživanje, svakoj ispitanici je detaljno objašnjena metodologija i cilj istraživanja, jasno ukazano da je učešće u istraživanju dobrovoljno, kao i da su svi dobijeni podaci poverljivi i da će biti korišćeni samo u svrhe istraživanja. Sve ispitanice su, nakon toga, potpisale informisani pristanak i dale saglasnost za učešće u istraživanju (prilog 1).

Pre randomizacije, svaka ispitanica je popunila odgovarajući anketni upitnik (prilog 2). Upitnik je sadržavao podatke koji se odnose na demografske karakteristike (godine starosti, stepen obrazovanja, zanimanje, bračno stanje, mesto stanovanja), podatke od osnovnoj bolesti (mesec i godina operacije malignog tumora dojke, vrsta operacije, PH nalaz tumora, stadijum tumora, onkološka terapija koju su provodili pre i nakon operacije, broj odstranjenih limfnih žlezda i nodalni status, vreme proteklo od završetka operacije do nastanka limfedema, dužina trajanja limfedema), simptome vezane za ruku (vrsta simptoma, prisustvo bola, stepen bola) i podatke o postojanju pridruženih bolesti (hipertenzija i druga kardiovaskularna oboljenja, dijabetes, oboljenja arterijskih i venskih sudova, oboljenja štitaste žlezde, osteoporoza, ostale bolesti). Takođe je kod svake ispitanice određen BMI prema formuli: $BMI = \text{težina (kg)} / \text{visina (m}^2\text{)}$ (124): Potom je vršena randomizacija pacijentkinja u 2 grupe: prva grupa (I grupa) je provodila KDFT, a druga (II grupa) KDFT i presoterapiju. Da bi osigurali isti broj pacijentkinja u obe grupe korišćena je permutacijska blok randomizacija.

3.4. Ispitivane grupe i terapijski protokol

3.4.1. KDFT (I grupa)

Prvi terapijski protokol je podrazumevao primenu KDFT (standardna terapija), prema sledećem redosledu: toaleta kože, manuelna limfna drenaža u trajanju 30 minuta, plasiranje kratkoelastične višeslojne bandaže u trajanju 15 minuta, kineziterapija sa plasiranom bandažom u trajanju od 30 minuta.

3.4.2. KDFT + presoterapija (II grupa)

Drugi protokol, KDFT+ presoterapija (modifikovana KDFT), je pored gore navedenih komponenti uključivao primenu presoterapije u trajanju 30 minuta pod pritiskom od 40mmHg. Presoterapija se primenjivala nakon MLD, a pre plasiranja bandaže, uz pomoć aparata Ekopress - 8, proizvođača Electronic Design Medical, koji poseduje 6 komora za ruku i 2 za trup. Komore za trup nisu korišćene u ovom istraživanju.

U obe grupe je korišćen identičan, konvencionalni set kratkoelastične višeslojne bandaže za limfedem ruke (*Rosidal® K Lymphset*, proizvođača *Lohmann & Rauscher*, Beč, Austria). Sve pacijentkinje su dobile instrukcije da što duže nose plasiranu bandažu, uz preporuku, ukoliko je moguće, za celodnevno nošenje, tj. do sledećeg terapijskog dana.

Pridržavanje uputstvu za ovakvo nošenje bandaže je procenjivano putem takozvanog „dnevnika bandaže“ koji su sve pacijentkinje dobile pre uključenja u terapiju, sa nalogom da svakodnevno evidentiraju tačno vreme aplikovanja i skidanja bandaže na osnovu čega je izračunat ukupan broj sati pod bandažom.

Obe grupe su bile uključene u funkcionalnu radnu terapiju za zahvaćenu ruku. Radna terapija se sastojala od vežbi za povećanje obima pokreta u zglobu ramena i funkcionalne radne terapije za šaku.

3.4.3. Terapijski protokol

Celokupan tretman se provodio svaki dan, 5 dana nedeljno, tokom 3 nedelje (15 terapijskih dana) od strane istih terapeuta za svaku grupu, a pod nadzorom istraživača.

Nakon završenog tronedelnog terapijskog protokola, sve pacijentkinje su dobile vodič sa uputstvima kojih je trebalo svakodnevno da se pridržavaju tokom faze održavanja (toaleta i nega kože, samostalno provođenje drenaže u trajanju od 30 minuta, nošenje elastično-kompresivnog rukava danju i kineziterapija sa plasiranim rukavom u trajanju 15 minuta).

Na kontrolnom pregledu po završenoj bolničkoj terapiji je evidentirano u kojoj meri su ispitanice provodile negu kože, samodrenažu i kineziterapiju, kao i koliko sati su nosile kompresivni rukav u toku sedmice.

3.5. Merenja

Procena funkcionalnog statusa, nivoa bola i kvaliteta života vršena je u 3 navrata:

1. prvo merenje- pre uključenja u terapiju;
2. drugo merenje- nakon završene inicijalne faze terapije;
3. treće merenje- 3 meseca nakon prekida inicijalne terapije, tj. tokom faze održavanja.

3.5.1. Funkcionalni status

Za merenje funkcionalnog statusa korišteni su sledeći parametri:

3.5.1.1. Veličina SLER

SLER je određivan na osnovu merenja obima ipsilateralne (zahvaćene) i kontralaterne (zdrave) ruke. Obim je meren centimetarskom trakom na 7 simetričnih nivoa: metakarpofalangealni zglobovi, stolidni nastavak radijusa, na 10, 20, 30 i 40 cm od stiloidnog nastavka radijusa i preko olekranona. Veličina SLER se izražavala procentualno, kao odnos zbirnog obima zahvaćene i zdrave ruke i računala prema sledećoj formuli: $[(\text{zbirni obim zahvaćene ruke} - \text{zbirni obim zdrave ruke}) / \text{zbirni obim zdrave ruke}] \times 100$, gde 0% oznacava isti zbirni obim dve ruke.

Efikasnost terapije je procenjivana merenjem relativne veličine SLER pre i posle terapije, kao i poređenjem stepena smanjenja SLER između 2 grupe. Stepen smanjenja SLER se računao prema sledećoj formuli: $(\text{zbirni obim zahvaćene ruke pre terapije} - \text{zbirni obim zahvaćene ruke posle terapije}) / (\text{zbirni obim zahvaćene ruke pre terapije} - \text{zbirni obim zdrave ruke})$, gde pozitivan predznak ukazuje na smanjenje zbirnog obima nakon terapije. (125)

3.5.1.2. Obim pokreta

Obim pokreta u zglobu ramena zahvaćene ruke meren je goniometrom. Mereni su sledeći pokreti: fleksija (AF), ekstenzija (EXT), abdukcija (ABD), unutrašnja rotacija (UR) i spoljašnja rotacija (SR).

3.5.1.3. Snaga stiska šake

Snaga stiska šake merena je ručnim dinamometrom (Aesculap AD 141). Pri merenju ispitanik stoji sa rukom spuštenom uz telo, laktom u ekstenziji i podlakticom u neutralnom položaju, tako da dinamometar ne dodiruje ni jedan drugi deo tela osim šake. Rade se tri merenja za svaku šaku, sa razmakom od 1 minute između svakog merenja. Konačni rezultat je najveća vrednost od sva tri merenja.

3.5.1.4. Upitnik Nesposobnost ruke, ramena i šake

Pored navedenih objektivnih merenja, funkcija ruke se procenjivala i pomoću regionalno-specifičnog upitnika Nesposobnost ruke, ramena i šake (*Disability of the Arm, Shoulder and Hand questionnaire* –DASH), koji se smatra za najvalidniji i najlakši za upotrebu kada je u pitanju procena onesposobljenja gornjeg ekstremiteta. (126,127)

Upitnik se sastoji od 30 pitanja, odnosno izjava, koje se odnose na fizičke simptome (bol, trnjenje, slabost i ukočenost), stepen poteškoća u izvođenju različitih fizičkih aktivnosti, kao i posledice problema sa rukom na društvene aktivnosti, rad i san, tokom prethodne nedelje.

Za svako pitanje postoji raspon od pet odgovora, počevši od „bez teškoća” ili „bez simptoma” koje nosi 1 bod, do „nesposoban za izvođenje aktivnosti” ili „vrlo ozbiljni simptomi”, koje nosi 5 bodova. (prilog 3)

Konačni skor se izračunava sabiranjem svih bodova, a zatim deljenjem ovog broja sa brojem odgovorenih pitanja, nakon čega se oduzme 1 i sve pomnoži sa 25, za šta je korišten online kalkulator:

http://www.orthopaedicscore.com/scorepages/disabilities_of_arm_shoulder_hand_score_dash.html. Vrednosti konačnog skora mogu biti od 0 do 100 , pri čemu veći skor označava veći stepen onesposobljenja. Skor se ne može izračunati ako nije odgovoreno na više od 3 pitanja (10%).

3.5.2. Nivo bola

Za merenje nivoa bola u zahvaćenoj ruci korišćena je 10cm Vizuleno analogna skala za bol (*Visual Analog Scale- VAS*), gde 0 označava “odsustvo bola”, a 10 “najjači mogući bol”.

Ovaj instrument se široko koristi kao pouzdan i validan za merenje raznih tipova bola, uključujući postoperativni bol nakon operacije karcinoma dojke. (128,129)

3.5.3. Kvalitet života

Za merenje kvaliteta života korišćen je specifični upitnik Funkcionalna analiza lečenja raka dojke sa subskalom 4+ za ruku (*Functional Analysis of Cancer Treatment- Breast 4+*, FACT –B 4+) za koji u literaturi postoje podaci o pouzdanosti, validnosti i praktičnosti. (130)

Ovaj multidimenzionalni upitnik se sastoji od 41 pitanja raspoređenih u 5 oblasti (subskala) - fizičko zdravlje (7 pitanja), društveno-porodični odnosi (7 pitanja), emocionalno stanje (6 pitanja), funkcionalno stanje (7 pitanja) i dodatna pitanja (14 pitanja, od kojih 10 pripadaju subskali karcinom dojke, a 4 subskali ruka). Sva pitanja se ocenjuju na petostepenoj skali sa rasponom odgovora od „uopšte ne“ do „jako puno“ (prilog 4).

Sabiranjem bodova za svako pitanje dobijaju se skorovi za pojedine oblasti (subskale). Navedene oblasti (subskale) se objedinjuju u 4 zbirne skale:

1. FACT B- indeks ishoda merenja [(FACT B- *Trial Outcome Index (TOI)*)]- predstavlja zbir subskala fizičko zdravlje, funkcionalno stanje i karcinom dojke.
2. opšti ukupni skor kvaliteta života (*FACT-G total score*)- zbir subskala fizičko, emocionalno, socijalno zdravlje i funkcionalno stanje;
3. ukupni skor kvaliteta života uključujući subskalalu karcinom dojke (*FACT-B total score*)- zbir FACT-G i subskala karcinom dojke;
4. ukupni skor kvaliteta života uključujući subskale karcinom dojke i ruka (*FACT-B 4+*)- zbir FACT-B i subskala ruka).

Niži skor označava lošiji kvalitet života.

3.6. Statistička obrada podataka

Za statističku obradu dobijenih podataka korišćen je programski paket „SPSS for Windows 21“.

U sklopu deskriptivne statistike, numerička obeležja su prikazana putem mera centralne tendencije (aritmetička sredina- \bar{X} , medijana) i mera varijabiliteta (standardna devijacija- SD, opseg vrednosti, interkvartilni rang). Artributivna obeležja su prikazana primenom frekvencija i procenata.

Komparacija vrednosti numeričkih obeležja između dve grupe vršena je primenom Studentovog t-testa, odnosno neparametrijskog Man-Vitni (*Mann-Whitney U*) testa, za veličinu posmatrane grupe <30 . Testiranje razlike frekvencija atributivnih obeležja vršeno je primenom Hi-kvadrat (χ^2) testa uz korekciju neprekidnosti prema Jejtsu (*Yates's correction for continuity*) ili primenom Fišerovog egzaktnog testa (*Fisher exact test*).

Za testiranje hipoteza, odnosno ispitivanje statističke značajnosti razlika između dva terapijska protokola neposredno po prestanku i 3 meseca kasnije, vršeno je primenom dvofaktorske analize varijanse (*two-way ANOVA*) za ponovljena merenja. Ocenjeni su glavni efekti grupe, vremena, i interakcije vremena i grupe. Kada pretpostavka sferičnosti nije bila zadovoljena, primenjena je *Huynh-Feldt* (H-F) statistika.

Za parametre kod kojih je nađena statistički značajna razlika između grupa pre terapije, korišćena je analiza kovarijanse (ANCOVA), kako bi se uzele u obzir vrednosti pre terapije.

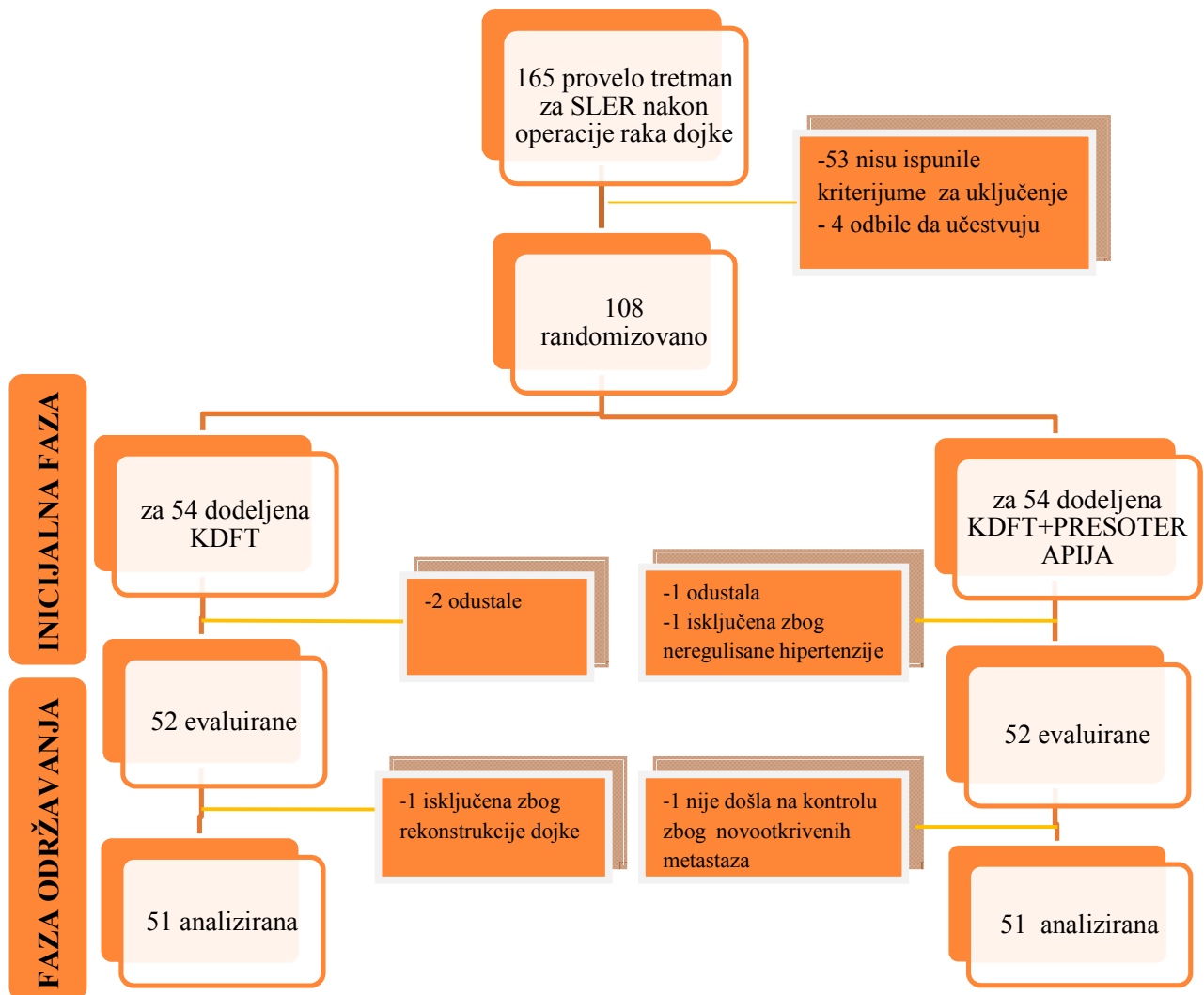
Statistički značajnim su se smatrale vrednosti nivoa značajnosti $p < 0.05$.

Rezultati su prikazani tekstualno, tabelarno i grafički, pomoću programa *Microsoft Office Word 2007* i *Microsoft Office Excel 2007*.

4. REZULTATI

4.1. Tok istraživanja

Sistematski pregled toka istraživanja prikazan je na šemi 1.



Šema 1. Sistematski pregled toka istraživanja

U navedenom periodu istraživanja, 165 pacijentkinja je imalo rehabilitacioni tretman za SLER nakon operativnog lečenja raka dojke. Od toga, 53 (32,1%) nisu zadovoljile sve kriterijume za formiranje uzorka: 26 (15,8%) nije imalo klinički manifestan limfedem (> 2cm razlika između

zahvaćene i zdrave ruke); 11 (6,7%) je imalo KDFT unazad godinu dana; 6 (3,6%) je imalo metastatsku bolest dojke; 6 (3,6%) je imalo oštećenja struktura ramena i ruke uzrokovano neurološkim, ortopedskim i reumatološkim oboljenjima; 3 (1,8%) su bolovale od psihijatrijskih oboljenja i kod 1 (0,6%) nije prošlo minimum 3 meseca od hirurškog lečenja dojke. Pored toga, 4 (2,4%) pacijentkinje su odbile učešće u istraživanju.

Preostalih 108 pacijentkinja, koje su ispunile uslove za formiranje uzorka i pristale da učestvuju u istraživanju, je randomizovano u dve grupe: (I) 54 koje su provodile standardnu terapiju (KDFT) i (II) 54 koje su provodile KDFT i presoterapiju. Dve ispitanice u grupi I i 2 u grupi II nisu do kraja završile planirani tronedeljni terapijski protokol. Stoga su 52 ispitanice u grupi I i 52 u grupi II stekle uslove za kontrolni pregled. Na kontrolnom pregledu jedna ispitanica iz grupe I isključena iz istraživanja, jer joj je nedelju dana pre zakazane kontrole rađena rekonstrukcija dojke, sa pogoršanjem limfedema i funkcionalnog statusa. Iz grupe II, na kontrolni pregled nije došla jedna ispitanica zbog novootkrivene metastatske bolesti. Zato su na osnovu završenog protokola podaci analizirani i statistički obrađeni za 102 ispitanice- 51 u grupi I i 51 u grupi II.

4.2. Demografske karakteristike ispitanica

4.2.1. Starosna struktura

Prosečna starost svih ispitanica je bila $56,8 \pm 8,5$ godina (opseg 37 – 77 godina) (tabela 6).

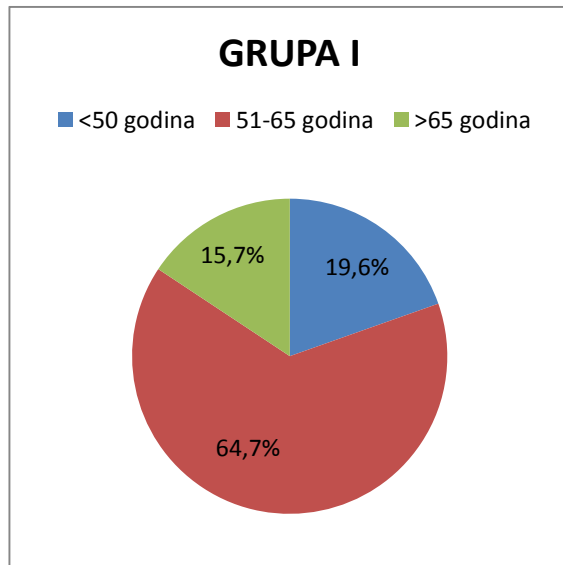
Tabela 6. Starosna struktura ispitanica

GODINE ŽIVOTA	N	\bar{X}	SD	95% interval poverenja		minimum	maximum
				donja granica	gornja granica		
GRUPA I	51	58,1	8,0	55,8	60,3	41,0	77,0
GRUPA II	51	55,4	8,8	52,9	57,9	37,0	73,0
UKUPNO	102	56,7	8,5	55,1	58,4	37,0	77,0

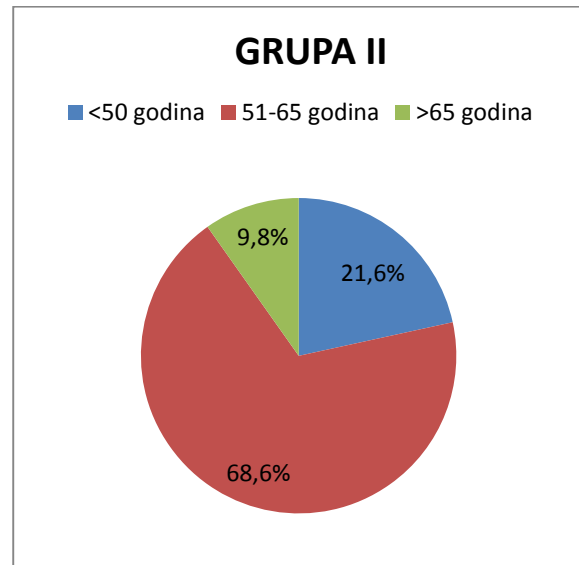
Najveći broj ispitanica (66,7%) je pripadalo dobnoj grupi od 51 do 65 godina. Grafikon 1. i grafikon 2. pokazuju distribuciju ispitanica grupe I i grupe II prema starosnim kategorijama, a

grafikon 3. prikazuje medijanu i interkvartilni rang (središnjih 50% rezultata distribucije) za godine života ispitanica obe grupe.

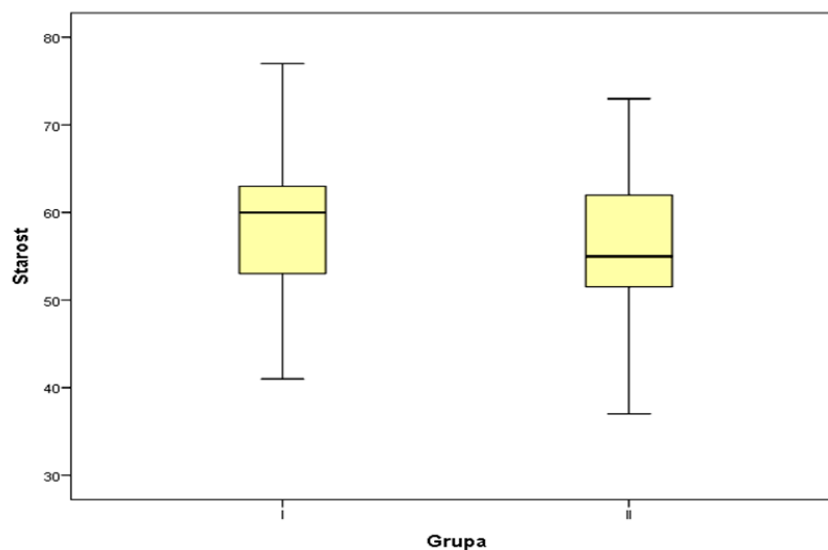
Nije bilo statistički značajne razlike u starosti između ispitanica dve posmatrane grupe ($t=1,602$; $p=0,112$).



Grafikon 1. Starosna distribucija grupe I



Grafikon 2. Starosna distribucija grupe II



Grafikon 3. Distribucija ispitanica u odnosu na godine života

4.2.2. Stepen obrazovanja

Zbog malog broja ispitanica bez obrazovanja (samo jedna ispitanica u grupi I) i višom školskom spremom (VŠS) (4 u grupi I i 1 u grupi II), podaci prikazani u tabeli 7 su grupisani u 3 kategorije. Većina ispitanica (53,0%) je imala srednju stručnu spremu (SSS), bez obrazovanja i osnovnu školu (OŠ) je imalo 29 ispitanica (28,4%), a višu i visoku školsku spremu (VSS) je imalo 19 ispitanica (18,6%).

Nije bilo statistički značajne razlike u stepenu obrazovanja između ispitivanih grupa ($\chi^2=1,451$; $p=0,484$).

Tabela 7. Karakteristike ispitanica u odnosu na stepen obrazovanja

STEPEN OBRAZOVANJA	GRUPA I		GRUPA II	
	N	%	N	%
Bez obrazovanja i OŠ	13	25,5	16	31,4
SSS	30	58,8	24	47,0
VŠS i VSS	8	15,7	11	21,6
Ukupno	51	100,0	51	100,0

4.2.3. Radni odnos

Iz podataka o radnom odnosu, prikazanih u tabeli 8, vidi se da je u penziji bilo 46 ispitanica (45,1%), zaposlenih 29 (28,4%), a nezaposlenih 27 (26,5%).

Nije bilo statistički značajne razlike u radnom odnosu između posmatranih grupa ($\chi^2=1,451$, $p=0,484$).

Tabela 8. Karakteristike ispitanica u odnosu na radni odnos

RADNI ODNOS	GRUPA I		GRUPA II	
	N	%	N	%
Zaposlena	13	25,5	16	31,4
Nezaposlena	13	25,5	14	27,4
Penzioner	25	49,0	21	41,2
Ukupno	51	100,0	51	100,0

4.2.4. Bračni status

Iz podataka prikazanih u tabeli 9, moguće je uočiti da je većina ispitanica bila u braku (74,5%), slede ih udovice (16,7%), zatim razvedene žene (5,9%), dok svega 2 (2,9%) nisu stupale u bračnu zajednicu. Zbog malog broja razvedenih i neudatih, ove dve kategorije su pri statističkoj obradi grupisane i posmatrane kao jedna kategorija.

Pri tome, nije bilo statistički značajne razlike u bračnom statusu između ispitivanih grupa ($\chi^2=3,313$, $p=0,191$).

Tabela 9. Karakteristike ispitanica u odnosu na bračni status

BRAČNI STATUS	GRUPA I		GRUPA II	
	N	%	N	%
Udata	34	66,7	42	82,3
Neudata	2	3,9	1	2,0
Udovica	11	21,6	6	11,8
Razvedena	4	7,8	2	3,9
Ukupno	51	100,0	51	100,0

4.2.5. Mesto življenja

Posmatrajući mesto življenja, nađeno je da su 72 ispitanice (72,6%) živele u gradu, a 28 (27,4%) na selu (tabela 10).

Nije bilo statistički značajne razlike u odnosu na mesto življenja između ispitivanih grupa ($\chi^2=0,00$, $p=1,000$).

Tabela 10. Karakteristike ispitanica u odnosu na mesto življenja

MESTO ŽIVLJENJA	GRUPA I		GRUPA II	
	N	%	N	%
Selo	14	27,4	14	27,4
Grad	37	72,6	37	72,6
Ukupno	51	100,0	51	100,0

4.3. Kliničke karakteristike ispitanica

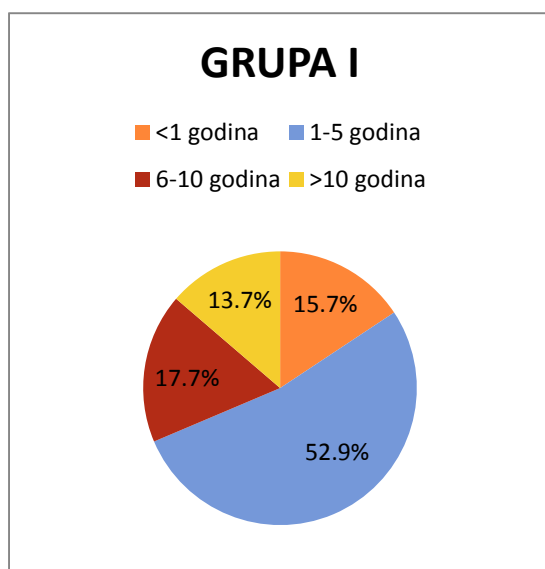
4.3.1. Vreme proteklo od operacije

Prosečno vreme proteklo od operacije je iznosilo $57,37 \pm 46,16$ meseci (tabela 11). U oko polovine ispitanica (48%) je od operacije prošlo 1 do 5 godina, kod 28,5% 6-10 godina, kod 12,7% manje od 1 godine, a kod 10,8% ispitanica više od 10 godina (grafikon 4; grafikon 5). Grafikon 6 prikazuje medijanu, interkvartilni rang, atipične i ekstremne vrednosti za vreme proteklo od operacije u obe grupe ispitanica.

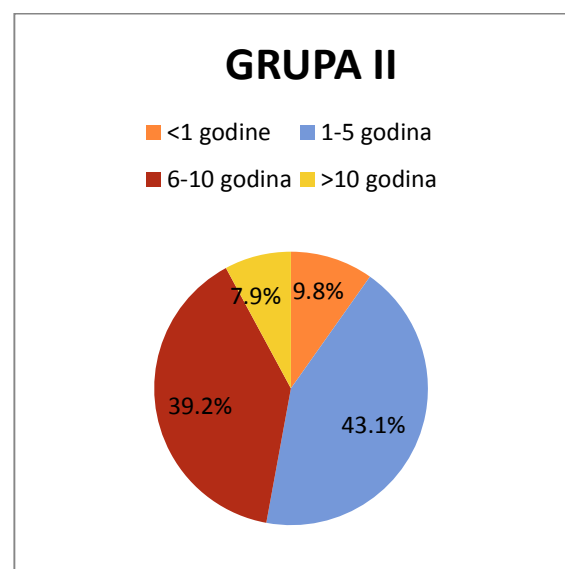
Nije bilo statistički značajne razlike u vremenu proteklom od operacije između ispitanica dve posmatrane grupe ($t=0,865$, $p=0,389$).

Tabela 11. Vreme proteklo od operacije

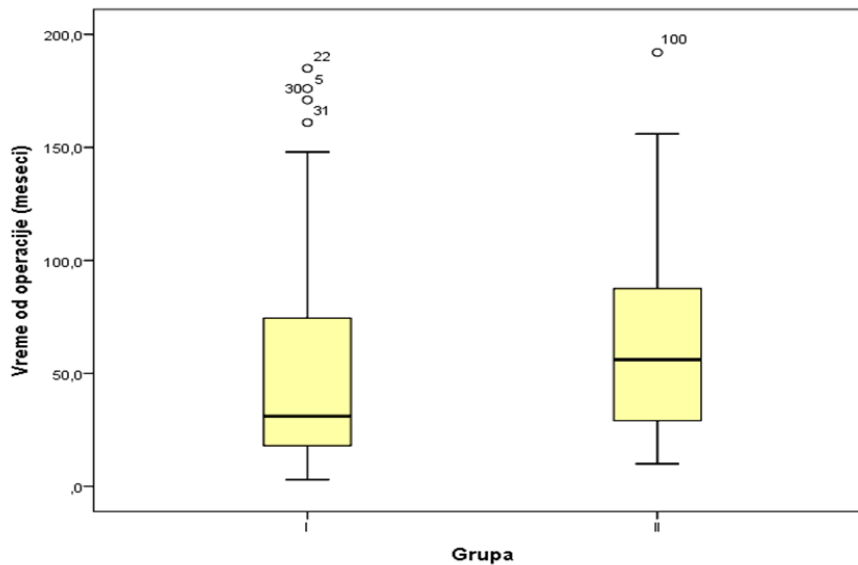
VREME OD OPERACIJE	N	\bar{X}	SD	95% interval poverenja		minimum	maximum
				donja granica	gornja granica		
GRUPA I	51	53,41	49,98	39,36	67,47	3,00	185,00
GRUPA II	51	61,33	42,13	49,48	73,18	10,00	192,00
UKUPNO	102	57,37	46,16	48,31	66,44	3,00	192,00



Grafikon 4. Distribucija ispitanica grupe I u odnosu na vreme proteklo od operacije



Grafikon 5. Distribucija ispitanica grupe II u odnosu na vreme proteklo od operacije



Grafikon 6. Distribucija ispitanica u odnosu na vreme proteklo od operacije

4.3.2. Vrsta operacije malignog tumora dojke

Posmatrajući vrstu operacije, nađeno je da su 64 ispitanice (62,7%) bile podvrgnute radikalnim operacijama malignog tumora dojke, a 38 (37,3%) je imalo neku od poštednih operacija (tabela 12). Broj i procentualna zastupljenost pojedinih vrsta radikalnih i poštednih operacija u obe grupe prikazani su u tabeli 12. Osim jedne ispitanice u grupi I koja je imala skin sparing mastektomiju, sve ostale ispitanice su imale modifikovanu radikalnu mastektomiju (tabela 13). Posmatrajući poštedne operacije, nađeno je da su 33 ispitanice imale segmentektomiju, 4 kvadrantektomiju, a 1 tumorektomiju (tabela 13).

Nije bilo statistički značajne razlike u odnosu na vrstu operacije između ispitivanih grupa ($\chi^2=0,377$, $p=0,539$).

Tabela 12. Karakteristike ispitanica u odnosu na vrstu operacije malignog tumora dojke

VRSTA OPERACIJE MALIGNOG TM DOJKE	GRUPA I		GRUPA II	
	N	%	N	%
Radikalne operacije	30	58,8	34	66,7
Poštedne operacije	21	41,2	17	33,3
Ukupno	51	100,0	51	100,0

Tabela 13. Broj i procentualna zastupljenost pojedinih vrsta radikalnih i poštednih operacija

		RADIKALNE OPERACIJE DOJKE				POŠTEDNE OPERACIJE DOJKE					
		modifikovana radikalna mastektomija		skin sparing mastektomija		segmentektomija		kvadrantektomija		tumorektomija	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
GRUPA	I	29	56,8	1	2,0	19	37,2	1	2,0	1	2,0
	II	34	66,7	0	0,0	14	27,4	3	5,9	0	0,0

4.3.3. Strana operacije/ limfedema ruke

Iz podataka prikazanih u tabeli 14, vidi se da je kod 63 ispitanice (61,8%) operisana desna dojka, kod 39 (38,2%) ispitanica leva dojka.

Nije bilo statistički značajne razlike u odnosu stranu operisane dojke između ispitivanih grupa ($\chi^2=2,034$, $p=0,154$).

Tabela 14. Karaktersitike ispitanica u odnosu na stranu operacije

STRANA OPERACIJE (LIMFEDEMA RUKE)	GRUPA I		GRUPA II	
	N	%	N	%
Desna	28	54,9	35	68,6
Leva	23	45,1	16	31,4
Ukupno	51	100,0	51	100,0

4.3.4. Patohistološki nalaz tumora

Posmatrajući PH nalaz, najčešće je bio zastupljen *Carcinoma ductale invasivum* (73,5%), potom *Carcinoma lobulare invasivum* (9,8%), a znatno ređe (< 4%) ostali tipovi tumora (*Carcinoma medullare*, *Carcinoma micropapillare invasivum*, *Carcinoma mixtus*, *Carcinoma mucinosum invasivum*, *Carcinoma tubulare invasivum*, *Carcinoma ductale in situ*, *Carcinoma invasivum cribrioforme*) (tabela 15). Zbog malog broja ostalih tipova tumora, podaci za statističku obradu su grupisani kao u tabeli 16.

Nije bilo statistički značajne razlike u odnosu na patohistološki nalaz između ispitivanih grupa ($c^2=0,000$; $p=1,000$).

Tabela 15. Broj i procentualna zastupljenost pojedinih patohistoloških tipova tumora

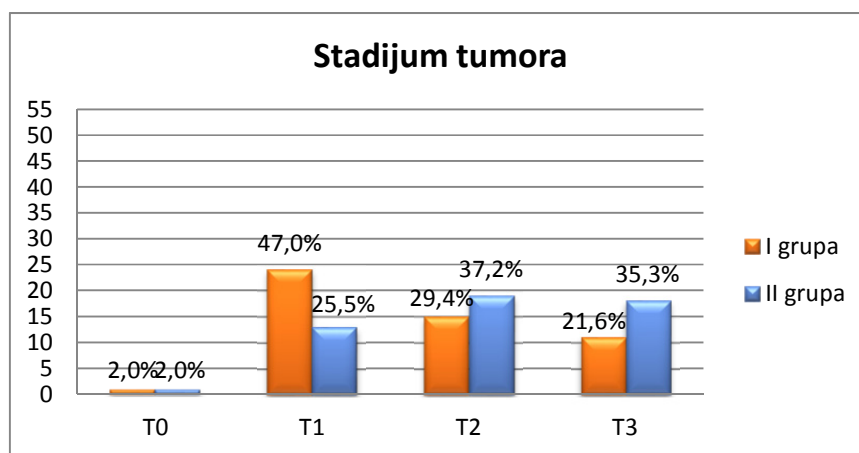
PATOHIŠTOLOŠKI NALAZ	GRUPA I		GRUPA II	
	N	%	N	%
Carcinoma ductale invasivum	37	72,6	38	74,4
Carcinoma lobulare invasivum	3	5,8	7	13,7
Carcinoma medullare	2	3,9	2	3,9
Ca micropapillare invasivum	4	7,8	0	0,0
Carcinoma mixtus	2	3,9	0	0,0
Carcinoma mucinosum invasivum	1	2,0	1	2,0
Carcinoma tubulare invasivum	1	2,0	1	2,0
Duktalni Carcinoma in situ	1	2,0	1	2,0
Carcinoma invasivum cribrioforme	0	0,0	1	2,0
Ukupno	51	100,0	51	100,0

Tabela 16. Karakteristike ispitanica u odnosu na patohistološki nalaz

PATOHIŠTOLOŠKI NALAZ	GRUPA I		GRUPA II	
	N	%	N	%
Carcinoma ductale invasivum	37	72,5	38	74,5
Ostali tipovi	14	27,5	13	25,5
UKUPNO	51	100,0	51	100,0

4.3.5. Stadijum tumora

Prema TNM sistemu stepenovanja tumora, 37 ispitanica (36,3%) je bilo u stadijumu T1, 34 (33,3%) u stadijumu T2, 29 (28,4%) u stadijumu T3, a 2 (2,0%) u stadijumu T0 (grafikon 7).



Grafikon 7. Broj i procentualna zastupljenost pojedinih stadijuma tumora

Nije bilo statistički značajne razlike u odnosu na stadijum tomura između dve ispitivane grupe ($\chi^2=5,431$, $p=0,14$).

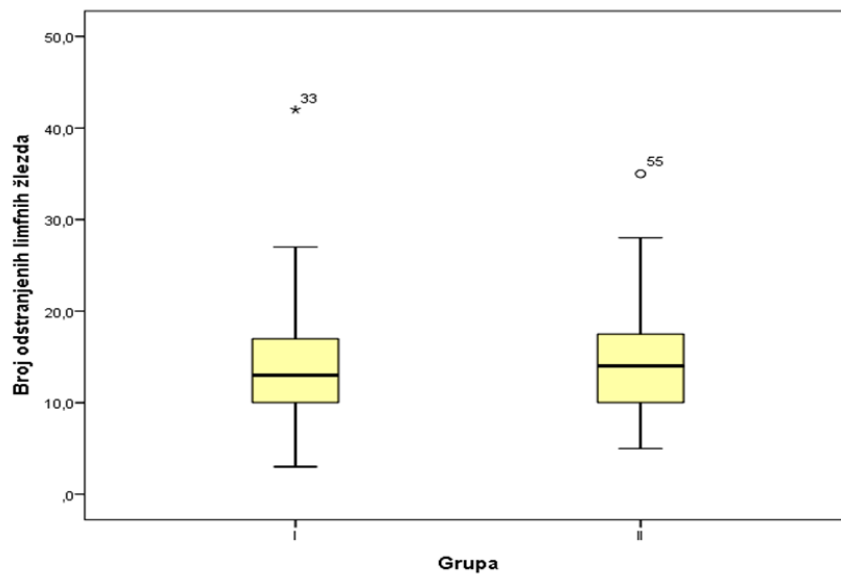
4.3.6. Broj odstranjenih limfnih žlezda pazuha

Prosečan broj odstranjenih limfnih žlezda pazuha iznosio je $14,18 \pm 6,24$ (opseg 3-42) (tabela 17). Medijana, interkvartilni rang i standardna devijacija za broj odstranjenih limfnih žlezda prikazani su na grafikonu 8.

Nije bilo statistički značajne razlike u broju odstranjenih limfnih žlezda između dve ispitivane grupe ($t=0,032$, $p=0,975$).

Tabela 17. Broj odstranjenih limfnih žlezda pazuha

BROJ ODSTRANJENI H LIMFNH ŽLEZDA	N	\bar{X}	SD	95% interval poverenja		minimum	maximum
				donja granica	gornja granica		
GRUPA I	51	14,16	6,57	12,31	16,01	3,00	42,00
GRUPA II	51	14,20	5,93	12,53	15,87	5,00	35,00
UKUPNO	102	14,18	6,24	12,95	15,87	3,00	42,00



Grafion 8. Distribucija ispitanica u odnosu na broj odstranjenih limfnih žlezda

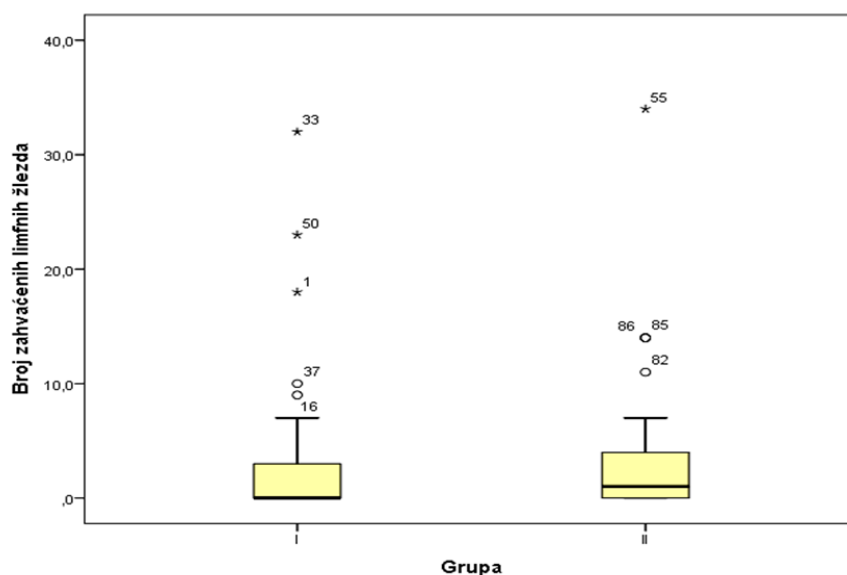
4.3.7. Broj pozitivnih limfnih žlezda

Pozitivan nodalni status je imalo 47 ispitanica (46,1%), 21 ispitanica u grupi I i 26 ispitanica u grupi II. Prosečan broj pozitivnih limfnih žlezda iznosio je $2,91 \pm 5,84$ (opseg 0-34) (tabela 18). Medijana, interkvartilni rang i standardna devijacija za broj pozitivnih limfnih žlezda prikazani su na grafikonu 9.

Nije bilo statistički značajne razlike u broju pozitivnih limfnih žlezda između ispitanica dve posmatrane grupe ($t=0,186$, $p=0,853$).

Tabela 18. Broj pozitivnih limfnih žlezda

BROJ POZITIVNIH LIMFNIH ŽLEZDA	N	\bar{X}	SD	95% interval poverenja		minimum	maximum
				donja granica	gornja granica		
GRUPA I	51	2,80	6,13	1,08	4,53	0,00	32,00
GRUPA II	51	3,02	5,60	1,45	4,59	0,00	34,00
UKUPNO	102	2,91	5,84	1,77	4,06	0,00	34,00



Grafikon 9. Distribucija ispitanica u odnosu na broj pozitivnih limfnih žlezda

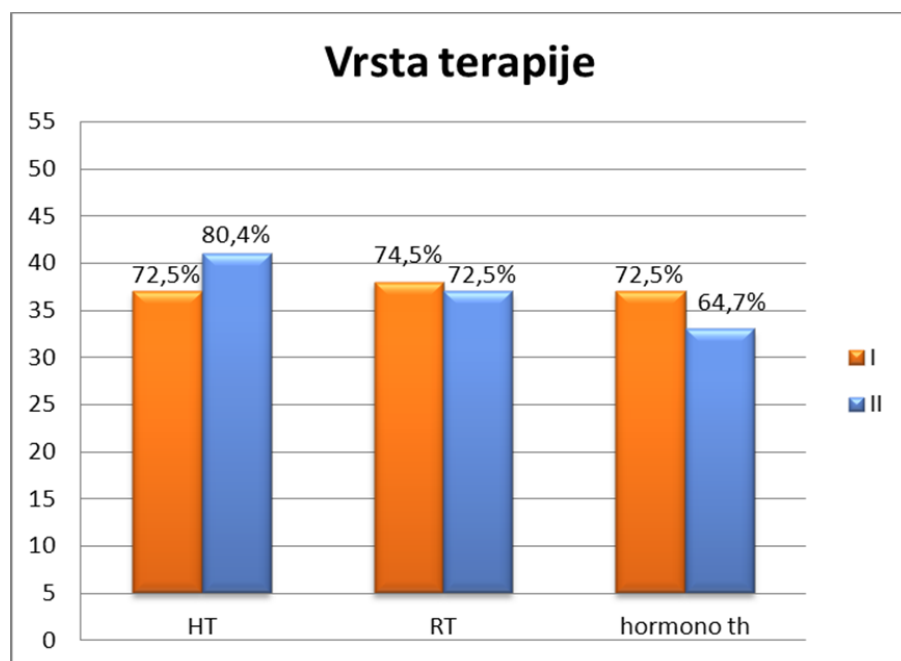
4.3.8. Vrsta onkološke terapije

Iz podataka priloženih na grafikonu 10 i tabeli 19, moguće je uočiti da je 78 ispitanica (76,5%) primilo HT, 75 (73,5%) RT, a 70 (68,6%) hormonsku terapiju.

Nije bilo statistički značajne razlike u odnosu na vrstu terapije između posmatranih grupa (HT $\chi^2=0,490$, $p=0,480$; RT $\chi^2=0,000$, $p=1,000$; hormonska terapija $\chi^2=0,410$, $p=0,522$) (tabela 19).

Tabela 19. Karakteristike ispitanica u odnosu na vrstu terapije i razlike između grupa

VRSTA TERAPIJE	I GRUPA		II GRUPA		χ^2	p
	N	%	N	%		
HT	37	72,5%	41	80,4%	0,490	0,480
RT	38	74,5%	37	72,5%	0,000	1,000
Hormono terapija	37	72,5%	33	64,7%	0,410	0,522



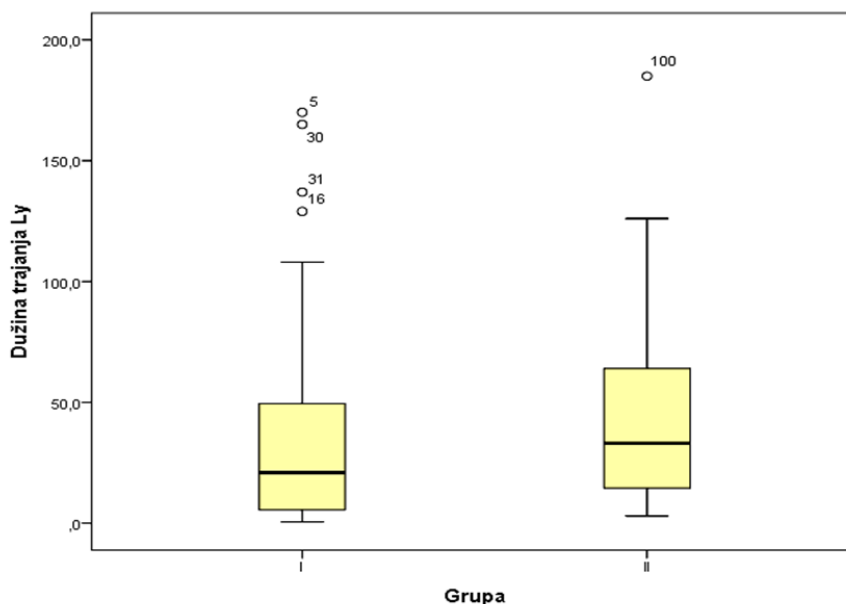
Grafikon 10. Broj i procentualna zastupljenost pojedinih vrsta terapije

4.3.9. Dužina trajanja SLER

Prosečno vreme od pojave SLER do uključivanje u ispitivanje izraženo u mesecima, iznosilo je $39,86 \pm 41,07$ (opseg 0,5-185) (tabela 20). Medijana, interkvartilni rang i standardna devijacija za dužinu trajanja SLER prikazani su na grafikonu 11. Prosečna vrednost dužine trajanja SLER i distribucija ispitanica obe grupe u odnosu na dužinu trajanja SLER prikazani su na grafikonu 11. Nije bilo statistički značajne razlika u dužini trajanja SLER između ispitanica dve posmatrane grupe ($t=0,834, p=0,406$).

Tabela 20. Dužina trajanja SLER

DUŽINA TRAJANJA SLER	N	\bar{X}	SD	95% interval poverenja		minimum	maximum
				donja granica	gornja granica		
GRUPA I	51	36,46	43,88	24,12	48,80	0,50	170,00
GRUPA II	51	43,26	38,19	32,51	54,00	3,00	185,00
UKUPNO	102	39,86	41,07	31,79	47,92	0,50	185,00



Grafikon 11. Distribucija ispitanica u odnosu na dužinu trajanja SLER

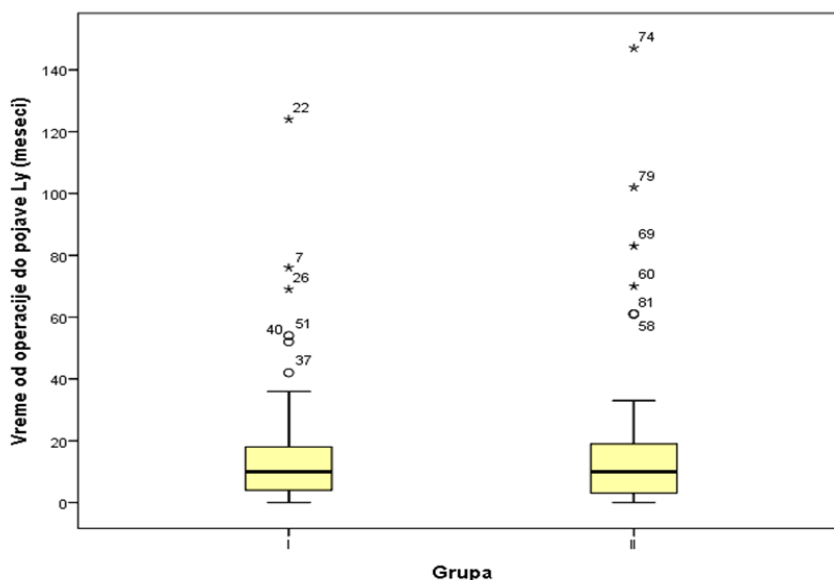
4.3.10. Vreme proteklo od operacije do pojave SLER

Prosečno vreme proteklo od operacije do pojave SLER, izraženo u mesecima, iznosilo je 18,27 ±25,64 (opseg 0-147) (tabela 21). Medijana, interkvartilni rang i standardna devijacija za vreme proteklo od operacije do pojave SLER prikazani su na grafikonu 11.

Nije bilo statistički značajne razlike u vremenu proteklom od operacije do pojave SLER između ispitanica dve posmatrane grupe ($t=0,516$, $p=0,607$).

Tabela 21. Vreme od operacije do pojave SLER

VREME OD OPERACIJE DO POJAVE SLER	N	\bar{X}	SD	95% interval poverenja		minimum	maximum
				donja granica	gornja granica		
GRUPA I	51	16,96	22,94	10,51	23,41	0,00	1240,00
GRUPA II	51	19,59	28,25	11,64	27,53	0,00	147,00
UKUPNO	102	18,27	25,64	13,24	23,31	0,00	147,00



Grafikon 12. Distribucija ispitanica u odnosu vreme od operacije do pojave SLER

4.3.11. Ranije infekcije

Iz podataka prikazanih u tabeli 22, vidi se da 90 ispitanica (88,2%) nije imalo ranije infekcije ipsilateralne ruke, dok je njih 12 (11,7%) navelo postojanje ranije infekcije ipsilateralne ruke.

Nije bilo statistički značajne razlike u odnosu na postojanje ranijih infekcija između ispitivanih grupa ($\chi^2=0,378$, $p=0,539$).

Tabela 22. Karakteristike ispitanica u odnosu na postojanje ranijih infekcija ipsilateralne ruke

RANIJE INFEKCIJE RUKE	Da		Ne		ukupno	
	N	%	N	%	N	%
GRUPA I	7	13,7	44	86,3	51	100,0
GRUPA II	5	9,8	46	90,2	51	100,0
UKUPNO	12	11,7	90	88,2	102	100,0

4.3.12. Raniji tretmani za SLER

Podaci u tabeli 23 prikazuju da 56 ispitanica (54,9%) nije imalo nikakav raniji tretman za SLER, a 46 ispitanica (45,1%) navodi provođenje nekih od tretmana za SLER.

Nije bilo statistički značajne razlika u odnosu na postojanje ranijih tretmana između posmatranih grupa ($\chi^2=1,425$, $p=0,233$).

Tabela 23. Karakteristike ispitanica u odnosu na postojanje ranijih tretmana za SLER

RANJI TRETMANI ZA SLER	Da		Ne		ukupno	
	N	%	N	%	N	%
GRUPA I	20	39,2	31	60,8	51	100,0
GRUPA II	26	50,9	25	49,1	51	100,0
UKUPNO	46	45,1	56	54,9	102	100,0

4.3.13. Simptomi u zahvaćenoj ruci

Posmatrajući simptome, vidi se da se 71 ispitanica (69,6%) žalila na bol u zahvaćenoj ruci, 42 (1,2%) na osećaj „trnjenja“, a 26 (25,5%) na osećaj „težine“ u ruci, dok je ostalih simptoma bilo znatno ređe (osećaj „zatezanja“, obamrlost, osećaj „toplote“, osećaj „žiganja“ osećaj „stranog tela“ i osećaj „slabosti i nemoći“). Broj, procentualna zastupljenost i razlika između grupa u pojedinim simptomima prikazani su u tabeli 23. Vrednosti *Fisher exact test*-a pokazuju da nije bilo statistički značajne razlike između grupa u odnosu na prisustvo pojedinih simptoma, osim za osećaj „slabosti i nemoći“ koji je bio statistički značajno češći kod ispitanica u grupi II, nego u grupi I ($p=0,028$) (tabela 24).

Sedam ispitanica u grupi I (13,7%) i 3 ispitanice u grupi II (5,9%) su bile bez simptoma vezanih za zahvaćenu ruku, tako da se grupe nisu značajno razlikovale prema odsustvu simptoma ($\chi^2=0,998$, $p=0,318$).

Tabela 24. Broj, procentualna zastupljenost i razlika između grupa u pojedinim simptomima

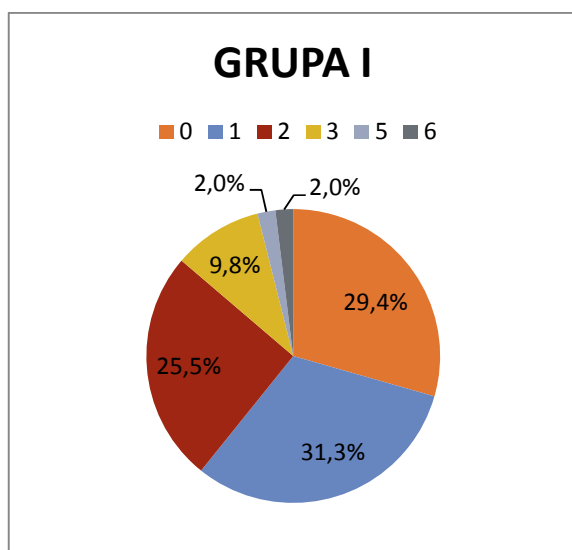
SIMPTOMI	GRUPA I		GRUPA II		p
	N	%	N	%	
bol	34	66,7	37	72,5	0,667
osećaj „trnjenja“	22	43,1	20	39,2	0,841
osećaj „težine“	9	17,6	17	33,3	0,111
osećaj „zatezanja“	4	7,8	6	11,8	0,741
obamrlost	1	2,0	1	2,0	1,000
osećaj „toplote“	2	3,9	0	0,0	0,495
osećaj „žiganja“	2	3,9	5	9,8	0,436
osećaj „stranog tela“	1	2,0	1	2,0	1,000
osećaj „slabosti i nemoći“	0	0,0	5	9,8	0,028

4.3.14. Pridružene bolesti

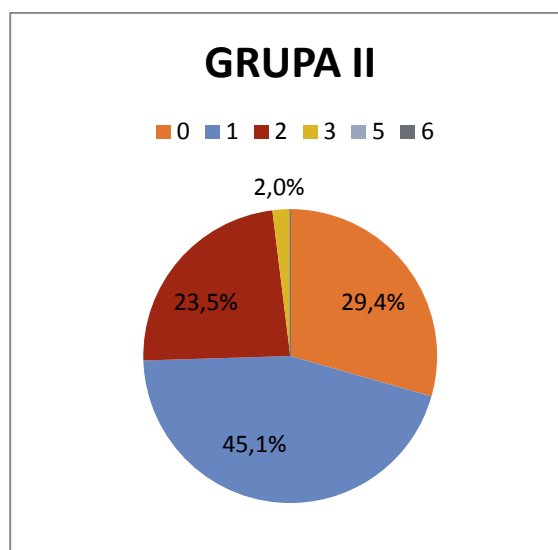
Najveći broj ispitanica (39 ili 38,2%), je dalo podatak da ima jednu pridruženu bolest, bez pridruženih bolesti je bilo 30 ispitanica (29,4%), a sa 2 pridružene bolesti je bilo 15 ispitanica (14,7%). Kako u ukupnom uzorku, tako i u obe grupe pojedinačno, retko su bili zastupljeni slučajevi sa 5 ili 6 pridruženih bolesti, dok 4 pridružene bolesti nije imala nijedna ispitanica (grafikon 13; grafikon 14).

Od navedenih bolesti, najčešće je bila prisutna hipertenzija (42,2%), potom oboljenja štitaste žlezde (22,5%) i druga oboljenja kardiovaskularnog sistema (13,7%), dok su ostala oboljenja bila prisutna kod manje od 10% ispitanica (tabela 25).

Vrednosti *Fisher exact test*-a pokazuju da nije bilo statistički značajne razlike između ispitivanih grupa u odnosu na prisustvo pojedinih pridruženih bolesti, osim za osteoporozu, koja je bila statistički značajno češća kod ispitanica u grupi I ($p=0,046$) (tabela 25).



Grafikon 13. Distribuciju ispitanica grupe I u odnosu na broj pridruženih bolesti



Grafikon 14. Distribucija ispitanica grupe II u odnosu na broj pridruženih bolesti

Tabela 25. Broj, procentualna zastupljenost i razlika između grupa u pridruženim bolestima

PRIDRUŽENE BOLESTI	GRUPA I		GRUPA II		P
	N	%	N	%	
hipertenzija	23	45,1	20	39,2	0,689
druga oboljenja kardiovaskularnog sistema	9	17,6	5	9,8	0,389
diabetes mellitus	4	7,8	4	7,8	1,000
oboljenja štitaste žlezde	12	23,5	11	21,6	1,000
oboljenja arterijskih i venskih krvnih sudova	5	9,8	4	7,8	1,000
osteoproza	8	15,7	2	3,9	0,046
ostala oboljenja	5	9,8	2	3,9	0,436

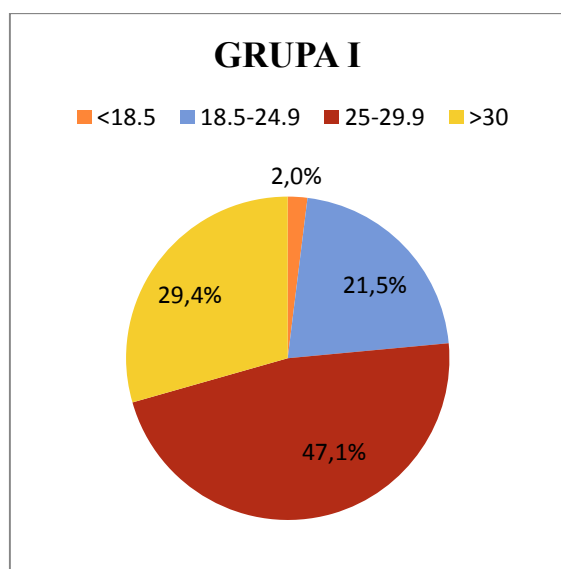
4.3.15. BMI

Prosečna vrednost BMI u ukupnom uzorku je bila $28,63 \pm 4,64$ kg/cm² (opseg 17,92 – 43,65) (tabela 26). Najveći broj ispitanica, njih 48 (47,1 %) je bio u kategoriji predgojaznih, gojaznih ispitanica je bilo 31 (30,4%), normalno uhranjenih 22 (21,5%), a samo 1 ispitanica (1,0%) je bila u kategoriji pothranjenih (grafikoni 15; grafikon 16). Grafikon 17 prikazuje medijanu, interkvartilni rang i standardnu devijaciju za BMI ispitanica obe grupe.

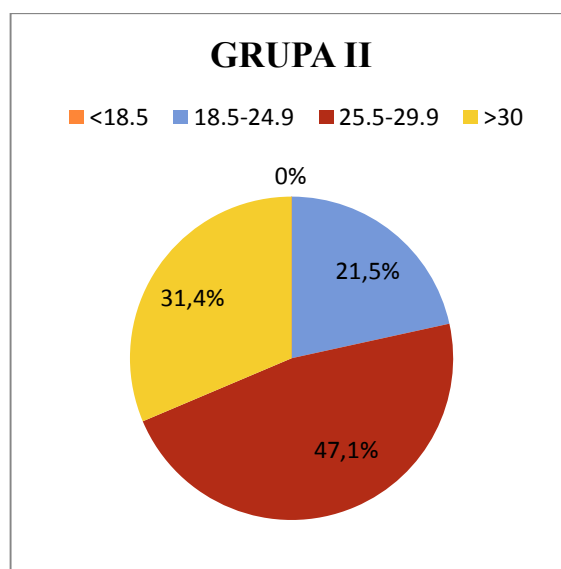
Nije bilo statistički značajne razlike u vrednosti BMI između ispitanica dve posmatrane grupe ($t=0,475$, $p=0,636$).

Tabela 26. BMI ispitanica

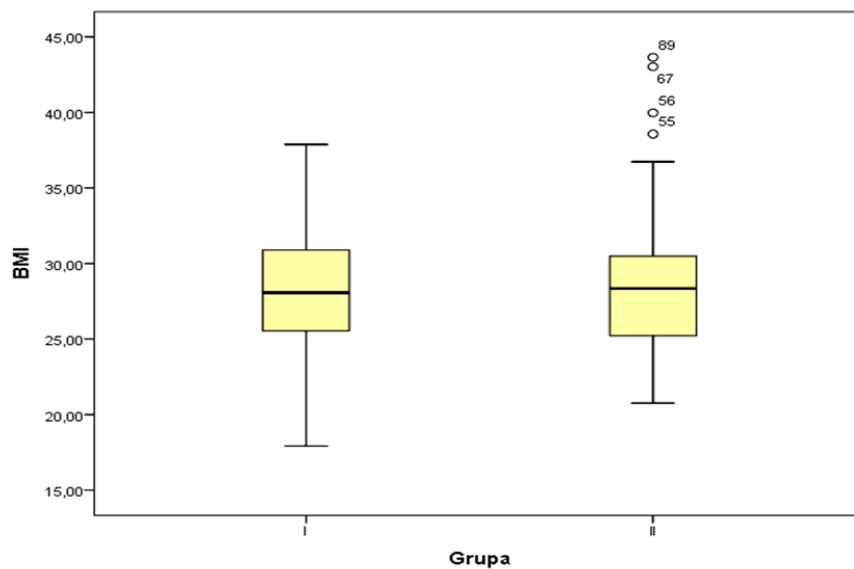
BMI	N	\bar{X}	SD	95% interval poverenja		minimum	maximum
				donja granica	gornja granica		
GRUPA I	51	28,41	4,31	27,20	29,62	17,92	37,87
GRUPA II	51	28,85	4,99	27,44	30,25	20,76	43,65
UKUPNO	102	28,63	4,64	27,72	29,54	17,92	43,65



Grafikon 15. Distribucija ispitanica grupe I u odnosu na vrednost BMI



Grafikon 16. Distribucija ispitanica grupe II u odnosu na vrednost BMI



Grafikon 17. Distribucija ispitanica obe grupe u odnosu na BMI

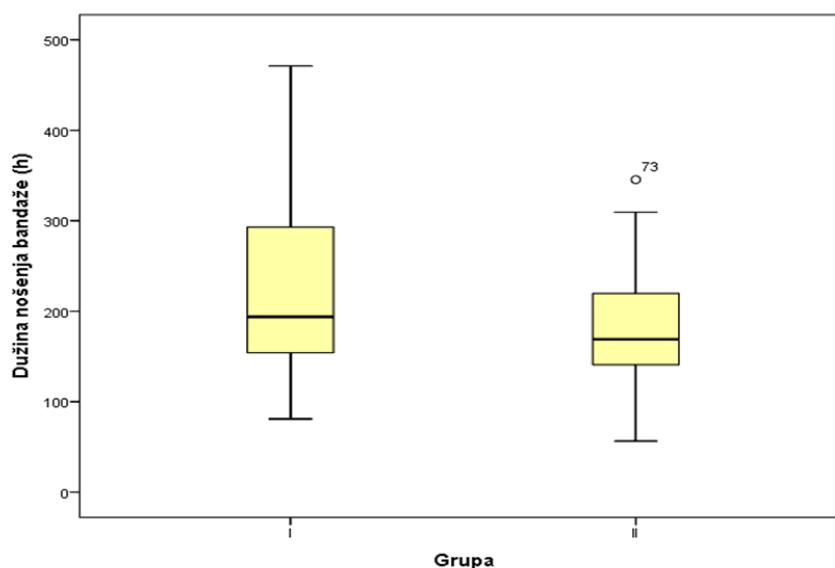
4.3.16. Dužina nošenja bandaže

Prosečna dužina nošenja bandaže tokom inicijalne faze terapijskog protokola u ukupnom uzorku iznosila je $199,60 \pm 81,92$ sata (opseg 57 – 471) (tabela 27). Grafikon 18. prikazuje medijanu, interkvartilni rang i standardnu devijaciju za dužinu nošenja bandaže kod ispitanica obe grupe.

Ispitanice iz I grupe su statistički značajno duže nosile bandažu u odnosu na one iz II grupe ($t=2,253$; $p=0,026$).

Tabela 27. Dužina nošenja kompresivne bandaže

DUŽINA NOŠENJA BANDAŽE	N	\bar{X}	SD	95% interval poverenja		minimum	maximm
				donja granica	gornja granica		
GRUPA I	51	217,52	97,78	190,02	245,03	81,00	471,00
GRUPA II	51	181,68	57,79	165,43	197,94	57,00	346,00
UKUPNO	102	199,60	81,92	183,51	215,70	57,00	471,00



Grafikon 18. Distribucija ispitanica u odnosu na dužinu nošenja bandaže

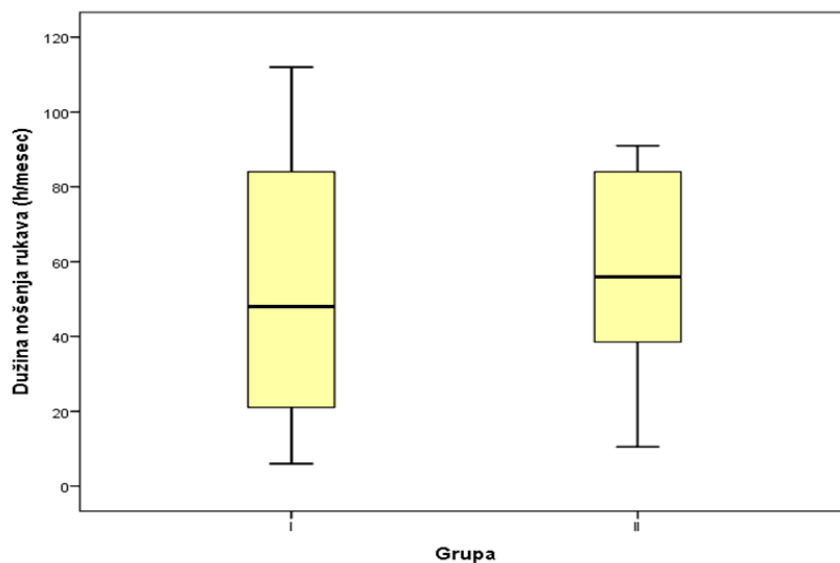
4.4. Podaci dobijeni na kontrolnom pregledu

4.4.1. Dužina nošenja kompresivnog rukava

Prosečna dužina nošenja kompresivnog rukava tokom faze održavanja iznosila je $54,59 \pm 29,55$ sati sedmično (opseg 6 – 112) (tabela 28). Dve ispitanice iz prve grupe (3,9%) i 6 ispitanica iz II grupe (11,8%) su dale odgovor da uopšte nisu nosile kompresivni rukav. Grafikon 19 prikazuje medijanu, interkvartilni rang i standardnu devijaciju za dužinu nošenja kompresivnog rukava kod ispitanica obe grupe. Analiza ograničena na ispitanice koje su nosile rukav, pokazuje da nije bilo statistički značajne razlike u dužini nošenja rukava između ispitanica dve posmatrane grupe ($t=0,474$; $p=0,636$).

Tabela 28. Dužina nošenja kompresivnog rukava

DUŽINA NOŠENJA RUKAVA	N	\bar{X}	SD	95% interval poverenja		minimum	maximum
				donja granica	gornja granica		
GRUPA I	49	53,19	33,11	43,68	62,70	6,00	112,00
GRUPA II	45	56,10	25,41	48,47	63,73	11,00	91,00
UKUPNO	94	54,59	29,55	48,53	60,64	6,00	112,00



Grafikon 19. Distribucija ispitanica u odnosu na dužinu nošenja rukava

4.4.2. Nega kože, samodrenaže i vežbe

Na kontrolnom pregledu 99,0% ispitanica je navelo da je sprovodilo negu kože, 75,5% je navelo da je svakodnevno radilo naučene vežbe, a 44,1% ispitanica je redovno sprovodilo samodrenažu. U pogledu navedenih parametara nije bilo statistički značajne razlike između grupa ($p=0,151$) (tabela 29).

Tabela 29. Nega kože, samodrenaže i vežbe tokom faze održavanja

FAZA ODRŽAVANJA	GRUPA I (N)			GRUPA II (N)			p
	Da	Ne	Povremeno	Da	Ne	Povremeno	
Nega kože	50	1	0	51	0	0	1,000
Samodrenaža	26	18	7	19	19	13	0,233
Vežba	35	5	11	42	1	8	0,151

4.5. Uporedna efikasnost dva terapijska protokola: KDFT u odnosu na KDFT +presoterapiju

4.5.1. Uporedna efikasnost na veličinu SLER

Pre uključenja u terapiju, prosečna veličina SLER je iznosila $6,99 \pm 5,36\%$ u grupi I i $6,53 \pm 3,83\%$ u grupi II (tabela 30).

Nije bilo statistički značajne razlike u veličini SLER između dve grupe pre početka terapije ($t=0,503$, $p=0,616$).

Tabela 30. Veličina SLER pre terapije, posle terapije i na kontroli

VELIČINA SLER	N	KDFT (grupa I)				KDFT+PRESOTERAPIJA (grupa II)			
		\bar{X} (%)	SD	min	max	\bar{X} (%)	SD	min	max
Pre terapije	51	6,99	5,36	1,99	25,00	6,53	3,83	2,13	16,31
Posle terapije	51	3,62	4,61	0,00	20,12	2,74	2,95	0,00	12,09
Kontrola	51	5,15	5,93	0,00	28,93	5,11	4,04	0,00	16,41

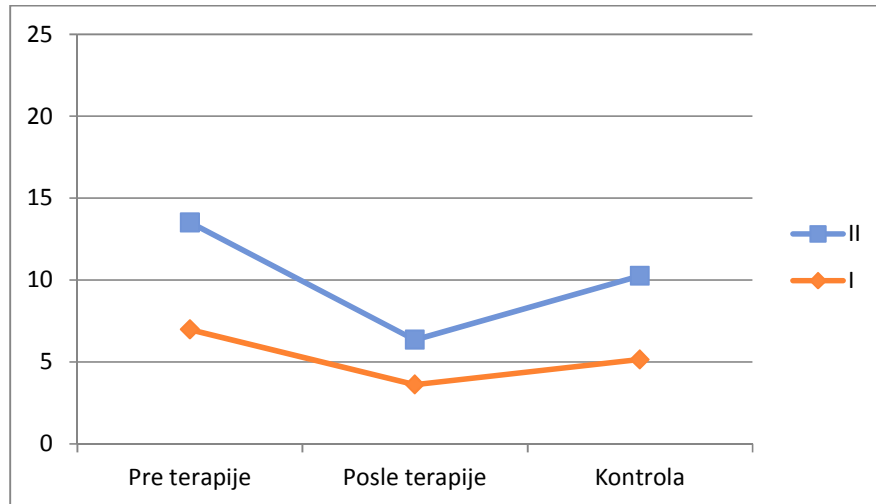
Dvofaktorskom analizom varijanse sa ponovljenim merenjima ocenjen je uticaj dva terapijska protokola (KDFT i KDFT+presoterapija), na promene u veličini SLER tokom tri vremenska perioda: pre terapije, neposredno posle terapije koja je trajala 3 nedelje i na kontroli obavljenoj 3 meseca po prestanku terapije.

Ista analiza je pokazala statistički značajan uticaj vremena na veličinu SLER ($F=158,73$; $df=1,79$; $p=0,00$; *Partial Eta Squared*=0,61), uzrokovan smanjenjem SLER neposredno posle terapije 63,7% pod dejstvom KDFT i 63,8% pod dejstvom KDFT+presoterapije, a na kontrolnom pregledu 40,0% pod dejstvom KDFT i 31,8% pod dejstvom KDFT+presoterapije (tabela 31).

Tabela 31. Stepen smanjenja SLER

STEPEN SMANJENJA SLER	N	KDFT (grupa I)				KDFT+PRESOTERAPIJA (grupa II)			
		\bar{X} (%)	SD	min	max	\bar{X} (%)	SD	min	max
Posle terapije	51	63,7	28,6	13,8	100,0	63,8	24,2	19,6	100,0
Kontrola	51	40,0	40,7	-82,1	100,0	31,8	38,8	-89,5	100,0

Interakcija između vremena i vrste tretmana nije bila statistički značajna ($F=2,20$; $df=1,79$; $p=0,12$; $Partial\ Eta\ Squared=0,02$), što ukazuje da se tokom ispitivanja veličina SLER nije statistički značajno razlikovala između grupa (grafikon 20).



Grafikon 20. Promene u veličini SLER tokom posmatranog perioda

Poređenjem promene veličine SLER tokom vremena ispitivanja za obe grupe, dobijeno je statistički značajno smanjenje SLER između pre terapije i posle terapije, kao i statistički značajno povećanje između posle terapije i kontrole (tabela 32).

Tabela 32. Poređenje veličine SLER u uzastopnim merenjima

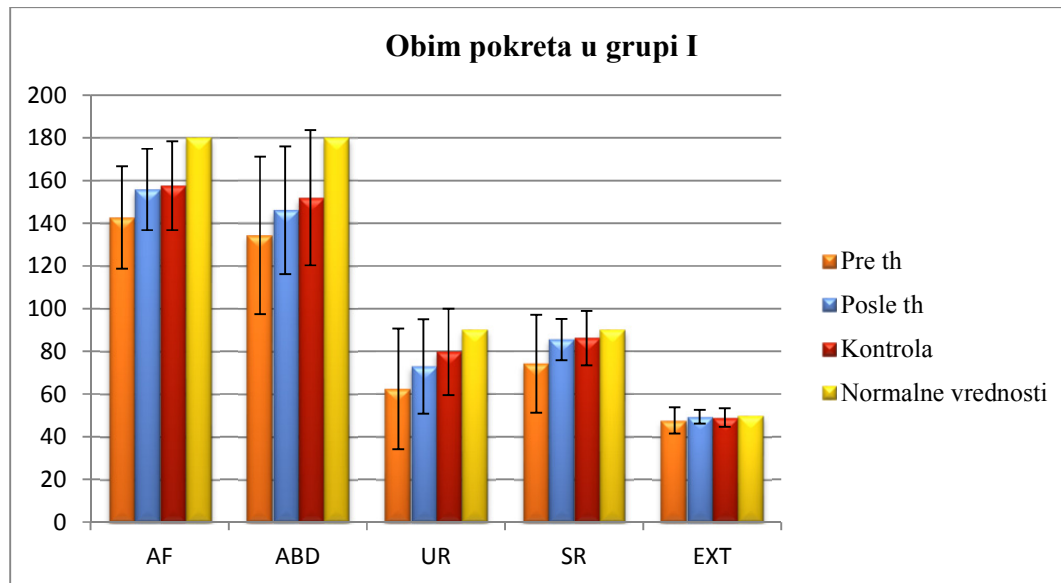
VELIČINA SLER	F*	p	Partial Eta Squared
Pre terapije - posle tarapije	479,07	0,00	0,83
Posle terapije - kontrola	70,83	0,00	0,42

*F-test

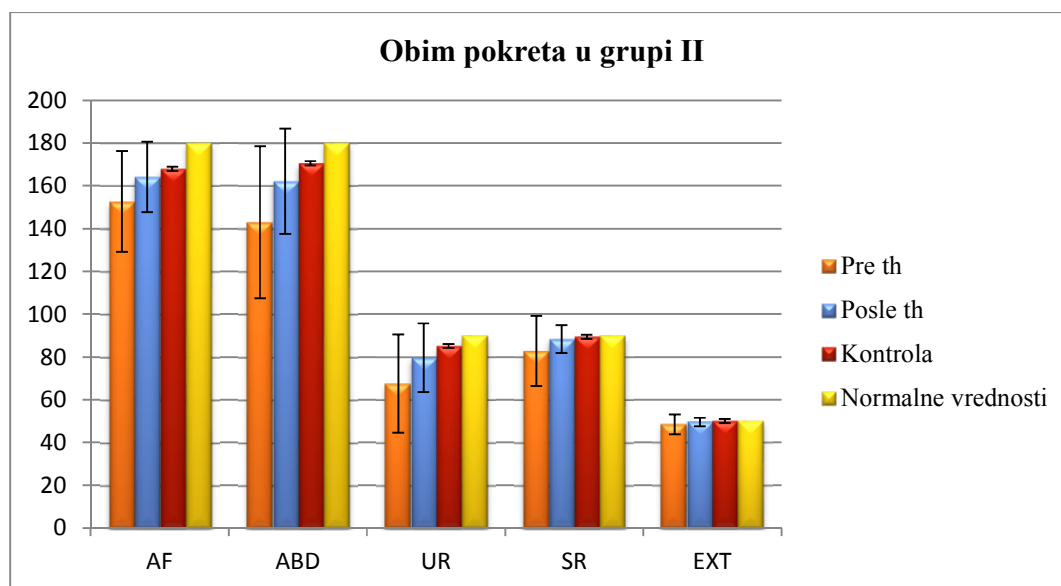
Na kontrolnom pregledu, 12 ispitanica (23,5%) iz grupe I i 10 ispitanica (19,6%) iz grupe II je održalo stepen smanjenja postignut tokom inicijalne faze tretmana; 34 ispitanice (66,7%) iz grupe I i 34 (66,7%) iz grupe II nije održalo postignuti stepen smanjenja, a 5 ispitanica (9,8%) iz grupe I i 7 (13,7%) ispitanica iz grupe II je imalo pogoršanje otoka u odnosu na mere pre terapije.

4.5.2. Uporedna efikasnost na obim pokreta u zglobu ramena

Grafikon 21. i grafikon 22. prikazuju prosečne vrednosti i SD za obime pokreta u zglobu ramena u grupi I i grupi II pre terapije, posle terapije i na kontroli, kao i normalne vrednosti za pojedine obime pokreta.



Grafikon 21. Obimi pokreta u zglobu ramena u grupi I



Grafikon 22. Obimi pokreta u zglobu ramena u grupi II

4.5.2.1. Fleksija (AF)

Prosečna vrednost pokreta AF pre terapije je iznosila $142,65 \pm 24,01$ stepeni u grupi I i $152,65 \pm 23,5$ stepeni u grupi II (tabela 33). Ispitanice iz grupe II imale statistički značajno veću vrednost AF pre terapije u odnosu na ispitanice iz grupe I ($t=2,126$; $p=0,036$).

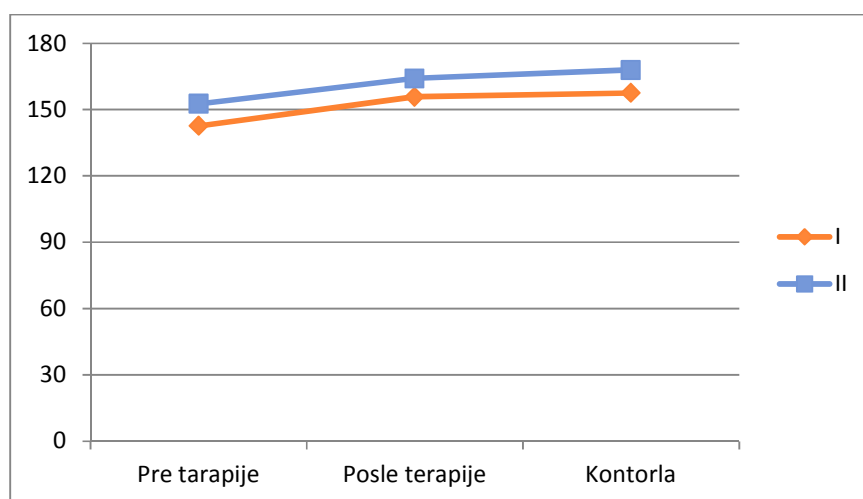
Tabela 33. Vrednosti pokreta fleksije pre terapije, posle terapije i na kontroli

FLEKSIJA	N	KDFT (grupa I)				KDFT+PRESOTERAPIJA (grupa II)			
		\bar{X}	SD	min	max	\bar{X}	SD	min	max
Pre terapije	51	142,65	24,01	85,00	180,00	152,65	23,50	95,00	180,00
Posle terapije	51	155,78	19,01	90,00	180,00	164,12	16,48	120,00	180,00
Kontrola	51	157,55	20,77	100,00	180,00	167,94	15,63	120,00	180,00

Dvofaktorskom analizom varijanse sa ponovljenim merenjima ocenjen je uticaj dva terapijska protokola (KDFT i KDFT+presoterapija), na promene u vrednostima AF, tokom tri vremenska perioda: pre terapije, neposredno posle terapije i na kontroli 3 meseca po prestanku terapije.

Ista analiza je pokazala statistički značajan uticaj vremena na promene u vrednostima pokreta AF ($F= 80,22$; $df=1,67$; $p=0,00$; *Partial Eta Squared* = 0,45).

Interakcija između vremena i vrste tretmana nije bila statistički značajna ($F=0,37$; $df=1,67$; $p=0,65$; *Partial Eta Squared*=0,45), što ukazuje na slične promene AF u obe grupe (grafikon 23).



Grafikon 23. Promene u vrednostima pokreta fleksije tokom posmatranog perioda

Poređenjem promene vrednosti AF tokom vremena ispitivanja za obe grupe, dobijeno je statistički značajno povećanje AF između pre terapije i posle terapije, kao i između posle terapije i kontrole (tabela 34).

Tabela 34. Poređenje vrednosti pokreta fleksije u uzastopnim merenjima

FLEKSIJA	F*	p	Partial Eta Squared
Pre terapije- posle terapije	89,71	0,00	0,47
Posle terapije- kontrola	8,59	0,00	0,08

* F-test

Da bismo proverili tačnost prethodno dobijenih rezultata, dodatno je urađena analiza kovarijanse kojom je uzet u obzir uticaj vrednosti AF pre terapije. Nakon statističke kontrole uticaja vrednosti AF pre terapije, utvrđeno je da ne postoji statistički značajna razlika između dve grupe ispitanika na promene u vrednostima fleksije posle terapije ($F=1,08$; $df =2$; $p=0,30$; *Partial Eta Squared*=0,01).

4.5.2.2. Abdukcija (ABD)

Prosečna vrednost pokreta ABD pre terapije je iznosila $134,31 \pm 36,93$ stepena u grupi I i $142,94 \pm 35,51$ stepen u grupi II (tabela 35). Nije bilo statistički značajne razlike u veličini abdukcije pre terapije između grupa ($t=1,203$; $p=0,232$).

Tabela 35. Vrednosti pokreta abdukcije pre terapije, posle terapije i na kontroli

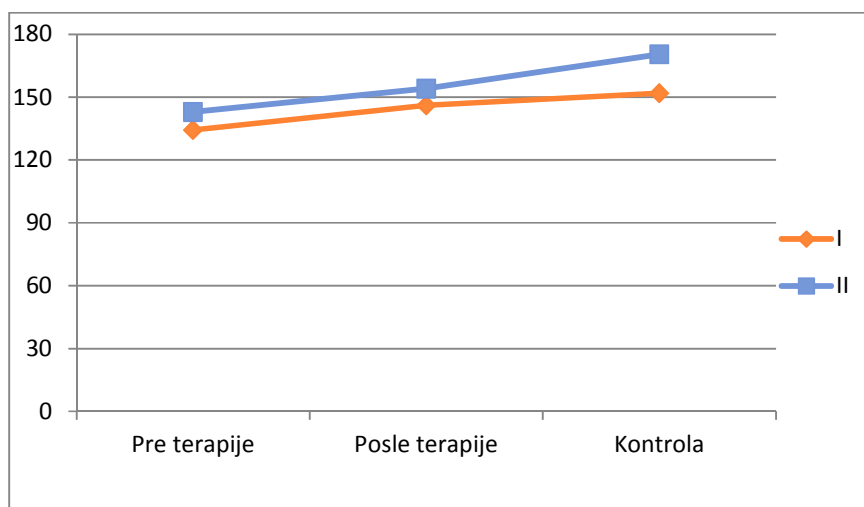
ABDUKCIJA	N	KDFT (grupa I)				KDFT+PRESOTERAPIJA (grupa II)			
		\bar{X}	SD	min	max	\bar{X}	SD	min	max
Pre terapije	51	134,31	36,93	55,00	180,00	142,94	35,51	75,00	180,00
Posle terapije	51	146,08	29,87	80,00	180,00	162,16	24,60	95,00	180,00
Kontrola	51	151,86	31,67	80,00	180,00	170,49	20,18	100,00	180,00

Dvofaktorskom analizom varijanse sa ponovljenim merenjima ocenjen je uticaj dva terapijska protokola (KDFT i KDFT+presoterapija), na promene u vrednostima pokreta ABD, tokom tri

vremenska perioda: pre terapije, neposredno posle terapije koja je trajala 3 nedelje i na kontroli obavljenoj 3 meseca po prestanku terapije.

Ista analiza je pokazala statistički značajan uticaj vremena na promene u vrednostima pokreta ABD ($F=58,98$; $df=1,56$; $p=0,00$; *Partial Eta Squared* =0,37).

Interakcija između vremena i vrste tretmana nije bila statistički značajna ($F=2,99$; $df=1,56$; $p=0,07$; *Partial Eta Squared*=0,03), što ukazuje da se tokom ispitivanja vrednost ABD nije statistički značajno razlikovala između grupa (grafikon 24).



Grafikon 24. Promene u vrednostima pokreta abdukcije tokom posmatranog perioda

Poređenjem promene vrednosti ABD tokom vremena ispitivanja za obe grupe, dobijeno je statistički značajno povećanje ABD između pre terapije i posle terapije, kao i između posle terapije i kontrole (tabela 36).

Tabela 36. Poređenje vrednosti pokreta abdukcije u uzastopnim merenjima

ABDUKCIJA	F*	p	Partial Eta Squared
Pre terapije- posle terapije	53,60	0,00	0,35
Posle terapije- kontrola	21,13	0,00	0,17

* F-test

4.5.2.3. Unutrašnja rotacija (UR)

Prosečna vrednost pokreta UR pre terapije je iznosila $62,35 \pm 28,22$ stepena u grupi I i

67,55±23,05 stepeni u grupi II (tabela 37).

Nije bilo statistički značajne razlike u veličini UR pre terapije između grupa ($t=1,018$; $p=0,311$).

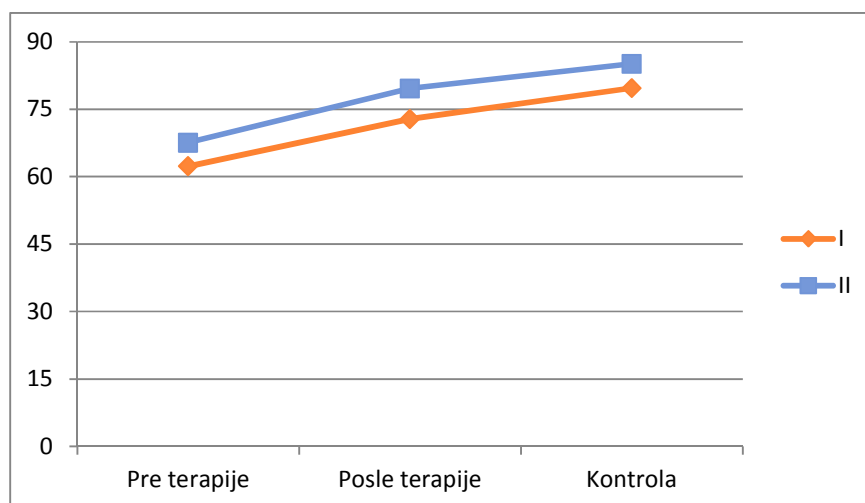
Tabela 37. Vrednosti pokreta unutrašnje rotacije pre terapije, posle terapije i na kontroli

UNUTRAŠNJA ROTACIJA	N	KDFT (grupa I)				KDFT+PRESOTERAPIJA (grupa II)			
		\bar{X}	SD	min	max	\bar{X}	SD	min	max
Pre terapije	51	62,35	28,22	5,00	90,00	67,55	23,05	20,00	90,00
Posle terapije	51	72,84	22,10	15,00	90,00	79,61	16,03	35,00	90,00
Kontrola	51	79,71	20,26	30,00	90,00	85,10	11,68	40,00	90,00

Dvofaktorskom analizom varijanse sa ponovljenim merenjima ocenjen je uticaj dva terapijska protokola (KDFT i KDFT+presoterapija) na promene u vrednostima pokreta UR, tokom tri vremenska perioda: pre terapije, neposredno posle terapije koja je trajala 3 nedelje i na kontroli obavljenoj 3 meseca po prestanku terapije.

Ista analiza je pokazala statistički značajan uticaj vremena na promene u vrednostima pokreta UR ($F=47,44$; $df=1,63$; $p=0,00$; *Partial Eta Squared* = 0,32).

Interakcija između vremena i vrste tretmana nije bila statistički značajna ($F=0,11$; $df=1,63$; $p=0,85$; *Partial Eta Squared*=0,00), što ukazuje da se tokom ispitivanja vrednost UR nije statistički značajno razlikovala između grupa (grafikon 25).



Grafikon 25. Promene u vrednostima pokreta unutrašnje rotacije tokom posmatranog perioda

Poređenjem promene vrednosti UR tokom vremena ispitivanja za obe grupe, dobijeno je statistički značajno povećanje UR između pre terapije i posle terapije, kao i između posle terapije i kontrole (tabela 38).

Tabela 38. Poređenje vrednosti pokreta unutrašnje rotacije u uzastopnim merenjima

UNUTRAŠNJA ROTACIJA	F*	p	Partial Eta Squared
Pre - posle terapije	44,07	0,00	0,31
Posle terapije - kontrola	18,17	0,00	0,15

*F-test

4.5.2.4. Spoljašnja rotacija (SR)

Prosečna vrednost pokreta SR pre terapije je iznosila 74,12±22,86 stepeni u grupi I i 82,75±16,38 stepeni u grupi II (tabela 39).

Ispitanice iz grupe II su imale statistički značajno veću vrednost SR pre terapije u odnosu na ispitanice iz grupe I ($t=2,191$; $p=0,031$).

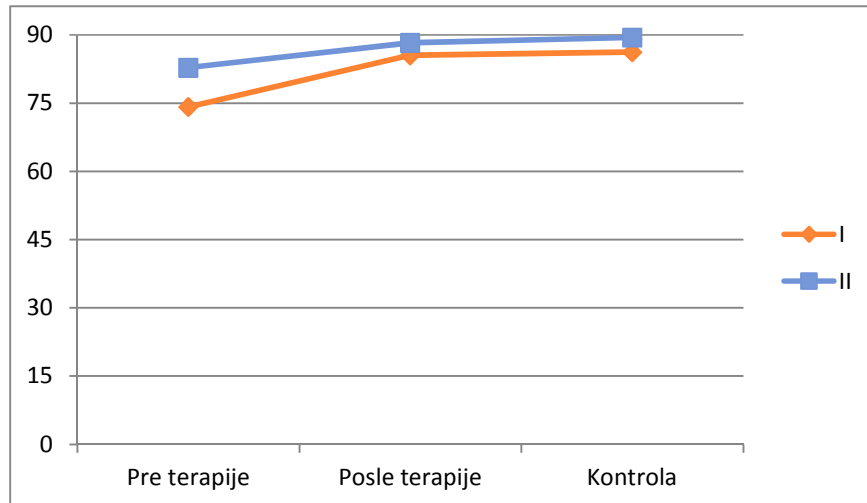
Tabela 39. Vrednosti pokreta spoljašnje rotacije pre terapije, posle terapije i na kontroli

SPOLJAŠNJA ROTACIJA	N	KDFT (grupa I)				KDFT+PRESOTERAPIJA (grupa II)			
		\bar{X}	SD	min	max	\bar{X}	SD	min	max
Pre terapije	51	74,12	22,86	15,00	90,00	82,75	16,38	25,00	90,00
Posle terapije	51	85,49	9,71	40,00	90,00	88,24	6,47	55,00	90,00
Kontrola	51	86,18	12,79	20,00	90,00	89,41	3,11	70,00	90,00

Dvofaktorskom analizom varijanse sa ponovljenim merenjima ocenjen je uticaj dva terapijska protokola (KDFT i KDFT+presoterapija) na promene u vrednostima pokreta SR, tokom tri vremenska perioda: pre terapije, neposredno posle terapije koja je trajala 3 nedelje i na kontroli obavljenoj 3 meseca po prestanku terapije.

Ista analiza je pokazala statistički značajan uticaj vremena na promene u vrednostima pokreta SR ($F=20,05$; $df=1,33$; $p=0,00$; *Partial Eta Squared* = 0,17).

Interakcija između vremena i vrste tretmana nije bila statistički značajana ($F=2,01$; $df=1,33$; $p=0,15$; *Partial Eta Squared*=0,02), što ukazuje da se tokom ispitivanja vrednost SR nije statistički značajno razlikovala između grupa (grafikon 26).



Grafikon 26. Promene u vrednostima pokreta spoljašnje rotacije tokom posmatranog perioda

Prilikom poređenja vrednosti pokreta SR u uzastopnim merenjima, dobijene su statistički značajne razlike u SR pre terapije i posle terapije ($p=0,00$), dok za poređenje posle terapije i na kontroli nije bilo statistički značajne razlike ($p>0,05$) (tabela 40).

Poređenjem promene vrednosti SR tokom vremena ispitivanja za obe grupe, dobijeno je statistički značajno povećanje SR između pre terapije i posle terapije, dok za poređenje između posle terapije i kontrole nije bilo statistički značajne razlike (tabela 40).

Tabela 40. Poređenje vrednosti pokreta spoljašnje rotacije u uzastopnim merenjima

SPOLJAŠNJA ROTACIJA	F*	p	Partial Eta Squared
Pre terapije- posle tarapije	28,53	0,00	0,22
Posle terapije- kontrola	0,82	0,37	0,01

*F-test

Međutim, i pored nepostojanja statistički značajne razlike između promene SR posle terapije i kontrole, pacijentkinje iz obe grupe su na kontrolnom pregledu imale SR skoro pune amplitude, sa nešto većim vrednostima u grupi II (86,18 stepeni u grupi I i 89,41 stepen u grupi II).

Da bismo proverili tačnost prethodno dobijenih rezultata, dodatno je urađena analiza kovarijanse kojom je uzet u obzir uticaj vrednosti SR pre terapije. Nakon statističke kontrole uticaja vrednosti SR pre terapije, utvrđeno je da ne postoji statistički značajna razlika između dve grupe ispitanika na promene u vrednostima SR posle terapije ($F=0,13$; $df=2,00$; $p=0,72$; *Partial Eta Squared*=0,00).

4.5.2.5. Ekstenzija (EXT)

Prosečna vrednost pokreta EXT pre terapije je iznosila $47,55 \pm 6,11$ stepeni u grupi I i $48,43 \pm 4,63$ stepena u grupi II (tabela 41).

Nije bilo statistički značajne razlike u veličini ekstenzije pre terapije između grupa ($t=0,821$; $p=0,413$).

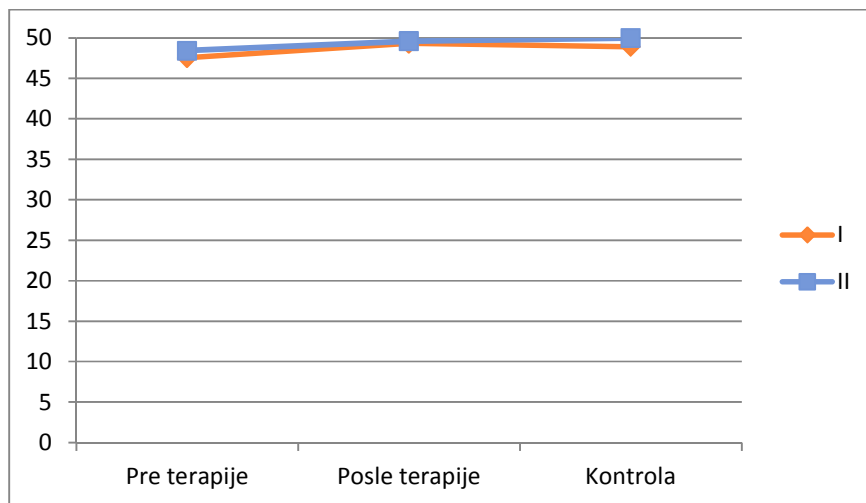
Tabela 41. Vrednosti pokreta ekstenzije pre terapije, posle terapije i na kontroli

EKSTENZIJA	N	KDFT (grupa I)				KDFT+PRESOTERAPIJA (grupa II)			
		\bar{X}	SD	min	max	\bar{X}	SD	min	max
Pre terapije	51	47,55	6,11	25,00	50,00	48,43	4,63	30,00	50,00
Posle terapije	51	49,31	3,17	30,00	50,00	49,61	1,96	40,00	50,00
Kontrola	51	48,92	4,28	25,00	50,00	50,00	0,00	50,00	50,00

Dvofaktorskom analizom varijanse sa ponovljenim merenjima ocenjen je uticaj dva terapijska protokola (KDFT i KDFT+presoterapija) na promene u vrednostima pokreta EXT, tokom tri vremenska perioda: pre terapije, neposredno posle terapije koja je trajala 3 nedelje i na kontroli obavljenoj 3 meseca po prestanku terapije.

Ista analiza je pokazala statistički značajan uticaj vremena na promene u vrednostima EXT ($F=7,08$; $df=1,78$; $p=0,00$; *Partial Eta Squared*= 0,07).

Interakcija između vremena i vrste tretmana nije bila statistički značajna ($F=0,41$; $df=1,78$; $p=0,64$; *Partial Eta Squared*=0,00), što ukazuje da se tokom ispitivanja vrednost EXT nije statistički značajno razlikovala između grupa (grafikon 27).



Grafikon 27. Promene u vrednostima pokreta ekstenzije tokom posmatranog perioda

Poređenjem promene vrednosti EXT tokom vremena ispitivanja za obe grupe, dobijeno je statistički značajno povećanje EXT između pre terapije i posle terapije, dok za poređenje između posle terapije i kontrole nije bilo statistički značajne razlike (tabela 40).

Tabela 42. Poređenje veličine ekstenzije u uzastopnim merenjima

EKSTENZIJA	F*	p	Partial Eta Squared
Pre terapije- posle tarapije	11,19	0,00	0,10
Posle terapije- kontrola	0,00	1,00	0,00

*F-test

4.5.3. Uporedna efikasnost na snagu stiska šake

Prosečna vrednost snage stiska šake pre terapije je iznosila $28,76 \pm 9,40$ kg u grupi I i $30,39 \pm 10,69$ kg u grupi II (tabela 43).

Nije bilo statistički značajne razlike u snazi stiska šake pre terapije između grupa I i II ($t=0,817$; $p=0,416$).

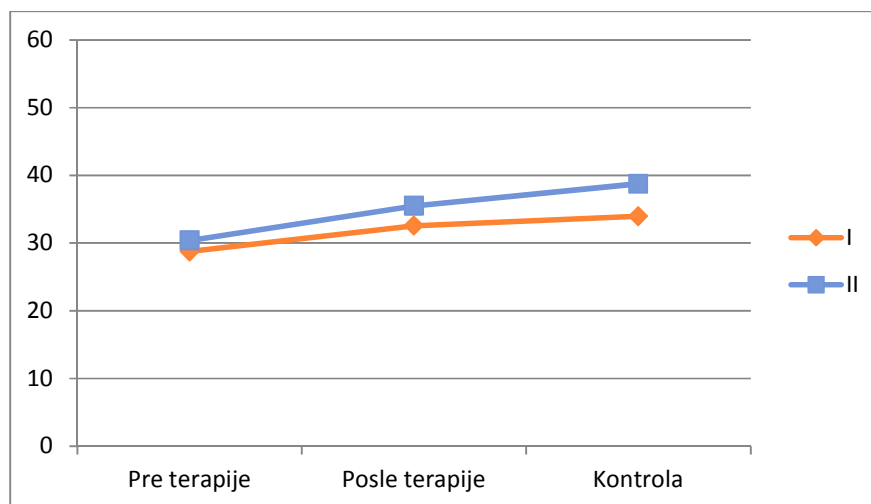
Tabela 43. Vrednosti snage stiska šake pre terapije, posle terapije i na kontroli

SNAGA STISKA ŠAKE	N	KDFT (grupa I)				KDFT+PRESOTERAPIJA (grupa II)			
		\bar{X}	SD	min	max	\bar{X}	SD	min	max
Pre terapije	51	28,76	9,40	10,00	50,00	30,39	10,69	3,00	55,00
Posle terapije	51	32,55	9,69	10,00	50,00	35,51	10,31	5,00	60,00
Kontrola	51	33,96	11,37	10,00	60,00	38,75	9,26	10,00	55,00

Dvofaktorskom analizom varijanse sa ponovljenim merenjima ocenjen je uticaj dva terapijska protokola (KDFT i KDFT+presoterapija) na promene u vrednostima snage stiska šake, tokom tri vremenska perioda: pre terapije, neposredno posle terapije koja je trajala 3 nedelje i na kontroli obavljenoj 3 meseca po prestanku terapije.

Ista analiza je pokazala statistički značajan uticaj vremena na promene u vrednostima snage stiska šake ($F= 51,18$; $df= 2,0$; $p=0,00$; *Partial Eta Squared*= 0,51).

Interakcija između vremena i vrste tretmana nije bila statistički značajna ($F=2,26$; $df=2,0$; $p=0,11$; *Partial Eta Squared*=0,04), što ukazuje da se tokom ispitivanja vrednost snage stiska šake nije statistički značajno razlikovala između grupa (grafikon 28).

**Grafikon 28.** Promene u vrednostima snage stiska šake tokom posmatranog perioda

Poređenjem promene vrednosti snage stiska šake tokom vremena ispitivanja za obe grupe, dobijeno je statistički značajno povećanje snage stiska šake između pre terapije i posle terapije, kao i između posle terapije i kontrole (tabela 44).

Tabela 44. Poređenje vrednosti snage stiska šake u uzastopnim merenjima

SNAGA STISKA ŠAKE	F*	p	Partial Eta Squared
Pre terapije - posle terapije	85,05	0,00	0,46
Posle terapije - kontrola	16,68	0,00	0,14

*F-test

4.5.4. Uporedna efikasnost na vrednost DASH skora

Prosečna vrednost DASH skora pre terapije je iznosila $38,2 \pm 18,9$ u grupi I i $31,4 \pm 16,4$ u grupi II (tabela 45). Nije bilo statistički značajne razlike u vrednostima DASH skora pre terapije između grupe I i II ($t=1,933$, $p=0,056$).

Tabela 45. Vrednosti DASH skora pre terapije, posle terapije i na kontroli

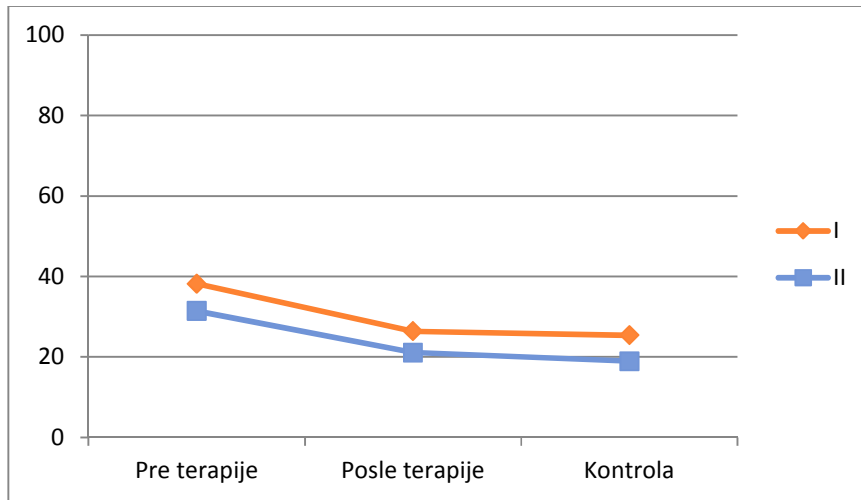
DASH	N	KDFT (grupa I)				KDFT+PRESOTERAPIJA (grupa II)			
		\bar{X}	SD	min	max	\bar{X}	SD	min	max
Pre terapije	51	38,2	18,9	7,5	85,0	31,4	16,4	10,2	92,5
Posle terapije	51	26,4	15,1	5,8	69,2	21,1	11,6	6,5	75,0
Kontrola	51	25,4	18,8	4,2	79,6	18,9	10,1	2,5	55,8

Dvofaktorskom analizom varijanse sa ponovljenim merenjima ocenjen je uticaj dva terapijska protokola (KDFT i KDFT+presoterapija) na promene u vrednostima DASH skora, tokom tri vremenska perioda: pre terapije, neposredno posle terapije koja je trajala 3 nedelje i na kontroli obavljenoj 3 meseca po prestanku terapije.

Ista analiza je pokazala statistički značajan uticaj vremena na promene u vrednostima DASH skora ($F=113,15$; $df=1,73$; $p=0,00$; $Partial\ Eta\ Squared=0,53$).

Interakcija između vremena i vrste tretmana nije bila statistički značajna ($F=0,36$; $df=1,73$; $p=0,67$; $Partial\ Eta\ Squared=0,00$), što ukazuje da se tokom ispitivanja vrednost DASH skora

nije statistički značajno razlikovala između grupa (grafikon 29).



Grafikon 29. Promene u vrednostima DASH skora tokom posmatranog perioda

Poređenjem promene vrednosti DASH skora tokom vremena ispitivanja za obe grupe, dobijeno je statistički značajno povećanje DASH skora između pre terapije i posle terapije, kao i između posle terapije i kontrole (tabela 46).

Tabela 46. Poređenje DASH skora u uzastopnim merenjima

DASH	F*	p	Partial Eta Squared
Pre terapije- posle tarapije	162,09	0,00	0,62
Posle terapije- kontrola	4,36	0,04	0,04

*F-test

4.5.5. Uporedna efikasnost na nivo bola

Prosečna vrednost nivoa bola merena VAS pre terapije je iznosila $4,07 \pm 3,19$ cm u grupi I i $3,57 \pm 2,46$ cm u grupi II (tabela 47) .

Nije bilo statistički značajne razlike u nivou bola pre terapije između grupa I i II ($t=0,887$; $p=0,377$).

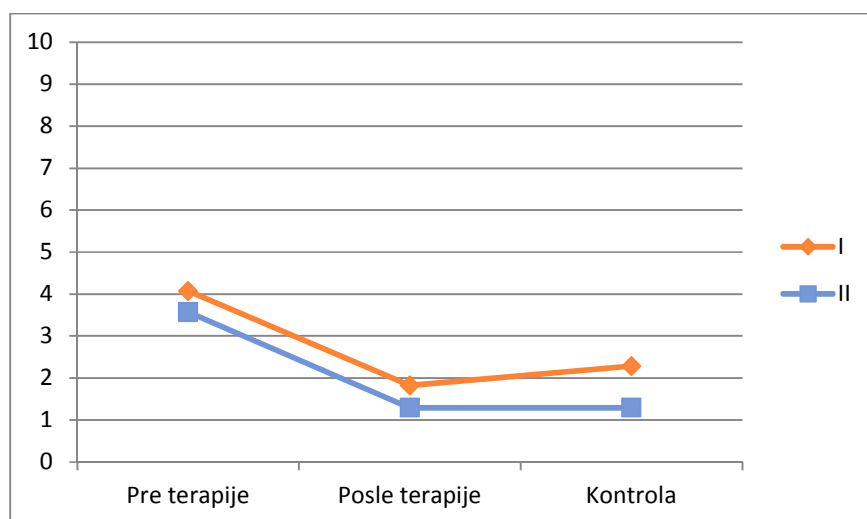
Tabela 47. Vrednosti VAS pre terapije, posle terapije i na kontroli

VAS	N	KDFT (grupa I)				KDFT+PRESOTERAPIJA (grupa II)			
		\bar{X}	SD	min	max	\bar{X}	SD	min	max
Pre terapije	51	4,07	3,19	0,00	10,00	3,57	2,46	0,00	9,00
Posle terapije	51	1,82	2,08	0,00	7,00	1,29	1,28	0,00	4,50
Kontrola	51	2,28	2,73	0,00	8,00	1,39	1,65	0,00	6,00

Dvofaktorskom analizom varijanse sa ponovljenim merenjima ocenjen je uticaj dva terapijska protokola (KDFT i KDFT+presoterapija) na promene u nivou bola, tokom tri vremenska perioda: pre terapije, neposredno posle terapije koja je trajala 3 nedelje i na kontroli obavljenoj 3 meseca po prestanku terapije.

Ista analiza je pokazala statistički značajan uticaj vremena na promene u nivou bola ($F=73,67$; $df=2,0$; $p=0,00$; *Partial Eta Squared*= 0,42).

Interakcija između vremena i vrste tretmana nije bila statistički značajna ($F=0,58$; $df=2,0$; $p=0,56$; *Partial Eta Squared*= 0,01), što ukazuje da se tokom ispitivanja vrednost VAS nije statistički značajno razlikovala između grupa (grafikon 30).

**Grafikon 30.** Promene u vrednostima VAS tokom posmatranog perioda

Poređenjem promene vrednosti VAS tokom vremena ispitivanja za obe grupe, dobijeno je statistički značajno smanjenje VAS između pre terapije i posle terapije, dok za poređenje između posle terapije i kontrole nije bilo statistički značajne razlike (tabela 48).

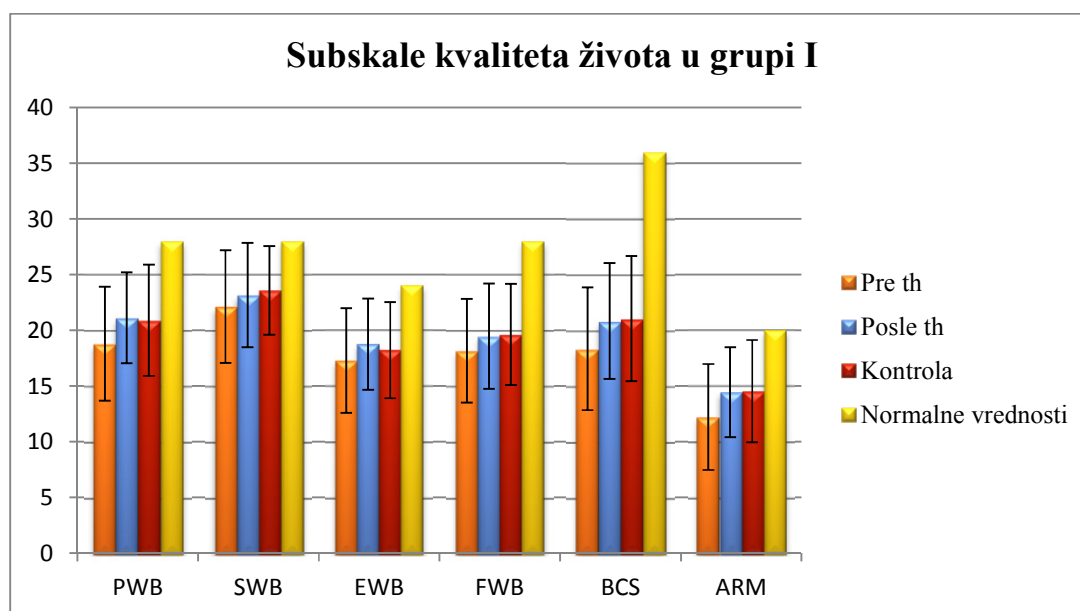
Tabela 48. Poređenje nivoa bola u uzastopnim merenjima

VAS	F*	p	Partial Eta Squared
Pre terapije- posle tarapije	125,71	0,00	0,56
Posle terapije- kontrola	2,20	0,14	0,02

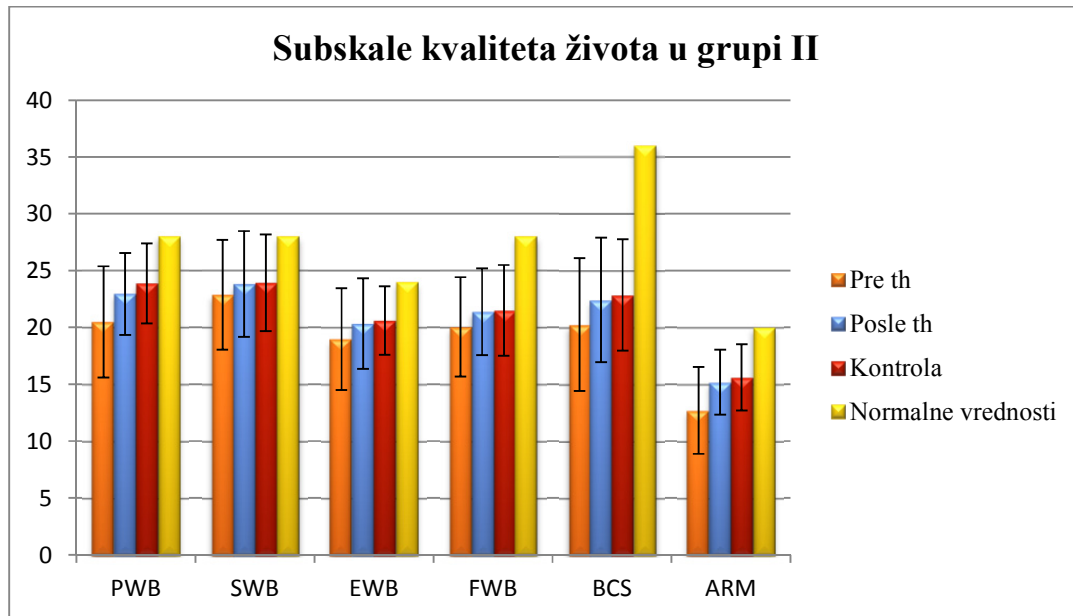
*F-test

4.5.6. Uporedna efikasnost na kvalitet života

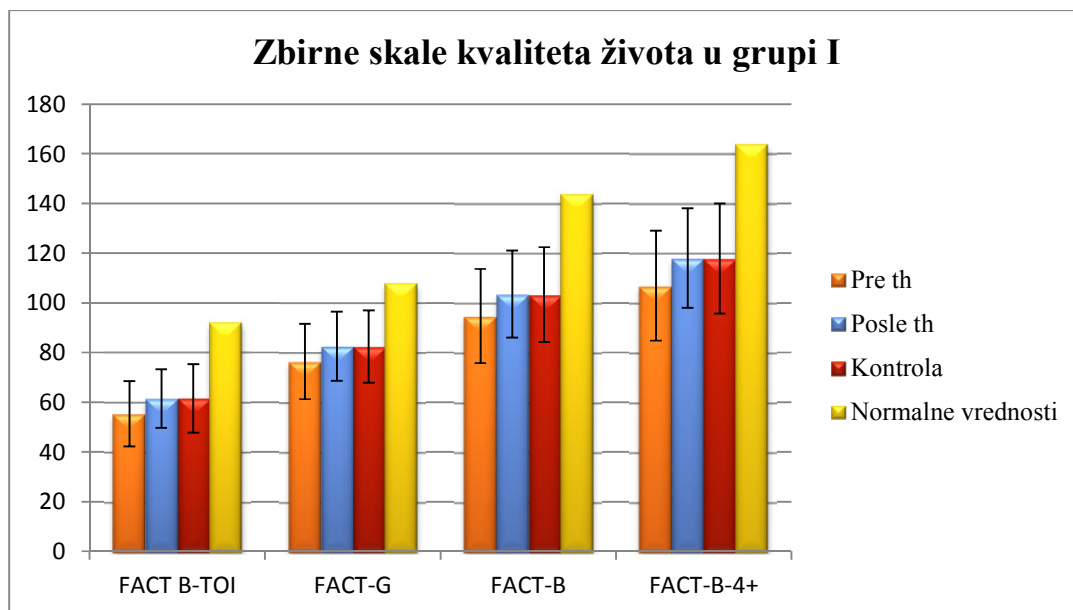
Grafikon 31. i grafikon 32. predstavljaju prosečne vrednosti i SD za subskele kvaliteta života u obe grupe u tri posmatrana perioda, kao i normalne/ maksimalne vrednosti za pojedine subskele. Prosečne vrednosti i SD za zbirne skale kvaliteta života u obe grupe pre terapije, posle terapije i na kontroli, kao i normalne/ maksimalne vrednosti za pojedine zbirne skale su prikazani u grafikonu 33. i grafikonu 34.



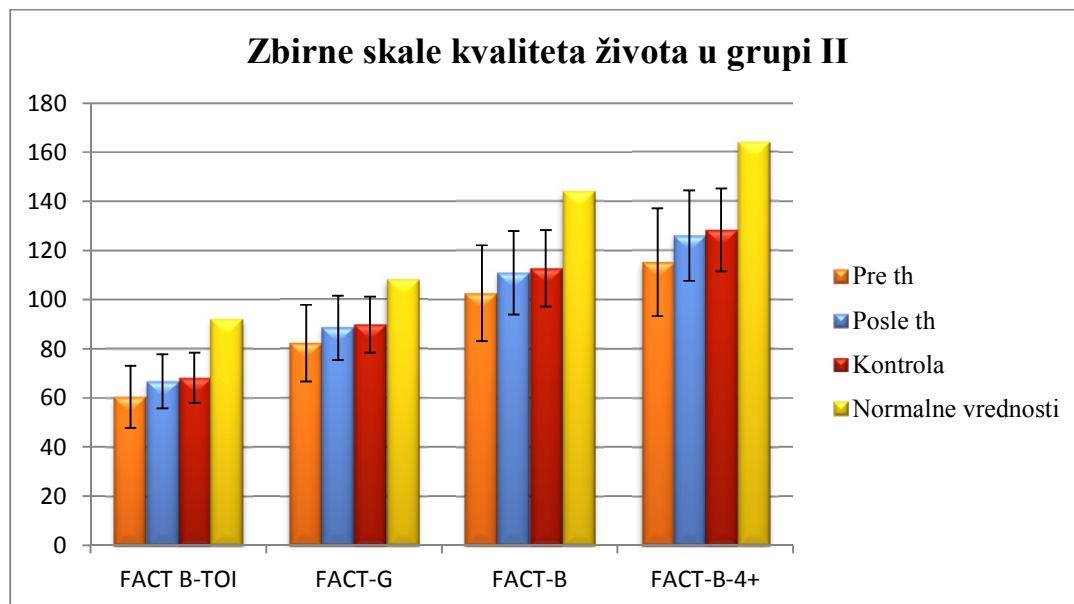
Grafikon 31. Subskale kvaliteta života u grupi I



Grafikon 32. Subskale kvaliteta života u grupi II



Grafikon 33. Zbirne skale kvaliteta života u grupi I



Grafikon 34. Zbirne skale kvaliteta života u grupi II

4.5.6.1. Fizičko zdravlje

Prosečna vrednost subskale fizičko zdravlje (Physical well-being- PWB) pre terapije je iznosila 18,79±5,11 u grupi I i 20,49±4,90 u grupi II (tabela 49).

Nije bilo statistički značajne razlike u vrednostima subskale fizičko zdravlje pre terapije između grupa ($t=1,709$; $p=0,090$).

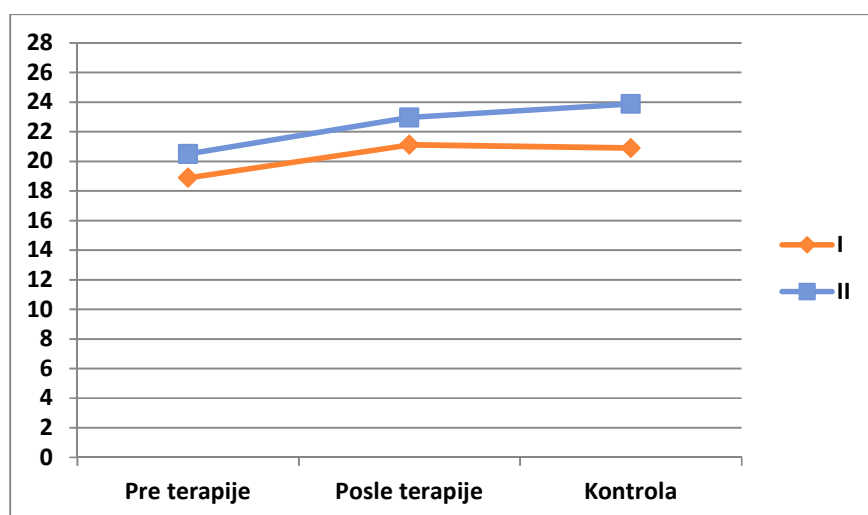
Tabela 49. Vrednosti subskale fizičko zdravlje pre terapije, posle terapije i na kontroli

FIZIČKO ZDRAVLJE	N	KDFT (grupa I)				KDFT+PRESOTERAPIJA (grupa II)			
		\bar{X}	SD	min	max	\bar{X}	SD	min	max
Pre terapije	51	18,79	5,11	9,00	28,00	20,49	4,90	0,00	28,00
Posle terapije	51	21,12	4,06	10,00	28,00	22,96	3,60	0,00	28,00
Kontrola	51	20,89	4,99	13,00	28,00	23,87	3,51	2,00	28,00

Dvofaktorskom analizom varijanse sa ponovljenim merenjima ocenjen je uticaj dva terapijska protokola (KDFT i KDFT+presoterapija) na promene u vrednostima subskale fizičko zdravlje, tokom tri vremenska perioda: pre terapije, neposredno posle terapije koja je trajala 3 nedelje i na kontroli obavljenoj 3 meseca po prestanku terapije.

Ista analiza je pokazala statistički značajan uticaj vremena na promene u vrednostima subskale fizičko zdravlje ($F= 49,02$; $df=1,67$; $p=0,00$; *Partial Eta Squared*= 0,33).

Interakcija između vremena i vrste tretmana nije bila statistički značajana ($F=2,71$; $df=1,67$; $p=0,08$; *Partial Eta Squared*=0,03), što ukazuje da se tokom ispitivanja vrednost PWB nije statistički značajno razlikovala između grupa (grafikon 30).



Grafikon 35. Promene u vrednostima subskale fizičko zdravlje tokom posmatranog perioda

Poređenjem promene vrednosti subskale PWB tokom vremena ispitivanja za obe grupe, dobijeno je statistički značajno povećanje PWB između pre terapije i posle terapije, dok za poređenje između posle terapije i kontrole nije bilo statistički značajne razlike (tabela 50).

Tabela 50. Poređenje subskale fizičko zdravlje u uzastopnim merenjima

FIZIČKO ZDRAVLJE	F*	p	Partial Eta Squared
Pre - posle terapije	105,22	0,00	0,51
Posle terapije - kontrola	1,32	0,25	0,01

*F-test

4.5.6.2. Društveno-porodični odnosi

Prosečna vrednost subskale društveno-porodični odnosi (Social/family well-being- SWB) pre terapije je iznosila $22,13 \pm 5,06$ u grupi I i $22,87 \pm 4,84$ u grupi II (tabela 51). Nije bilo statistički značajne razlike u vrednostima subskale SWB pre terapije između grupa ($t=0,7852$; $p=0,454$).

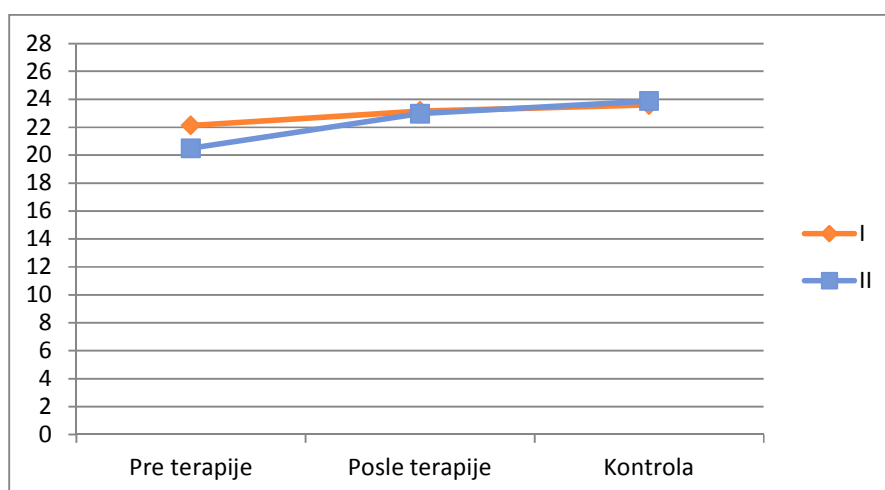
Tabela 51. Vrednosti subskale SWB pre terapije, posle terapije i na kontroli

DRUŠTVENO PORODIČNI ODNOSI	N	KDFT (grupa I)				KDFT+PRESOTERAPIJA (grupa II)			
		\bar{X}	SD	min	max	\bar{X}	SD	min	max
Pre terapije	51	22,13	5,06	9,00	28,00	22,87	4,84	0,00	28,00
Posle terapije	51	23,16	4,69	10,00	28,00	23,82	4,67	0,00	28,00
Kontrola	51	23,59	3,98	13,00	28,00	23,93	4,24	0,00	28,00

Dvofaktorskom analizom varijanse sa ponovljenim merenjima ocenjen je uticaj dva terapijska protokola (KDFT i KDFT+presoterapija) na promene u vrednostima subskale društveno-porodični odnosi, tokom tri vremenska perioda: pre terapije, neposredno posle terapije koja je trajala 3 nedelje i na kontroli obavljenoj 3 meseca po prestanku terapije.

Ista analiza je pokazala statistički značajan uticaj vremena na promene u vrednostima subskale društveno-porodični odnosi ($F = 16,87$; $df = 1,50$; $p = 0,00$; *Partial Eta Squared* = 0,14).

Interakcija između vremena i vrste tretmana nije bila značajna ($F = 0,43$; $df = 1,50$; $p = 0,60$; *Partial Eta Squared* = 0,00), što ukazuje na slične promene subskale SWB u obe grupe (grafikon 36).



Grafikon 36. Promene u vrednostima subskale SWB tokom posmatranog perioda

Poređenjem promene vrednosti subskele SWB tokom vremena ispitivanja za obe grupe, dobijeno je statistički značajno povećanje SWB između pre terapije i posle terapije, dok za poređenje između posle terapije i kontrole nije bilo statistički značajne razlike (tabela 52).

Tabela 52. Poređenje subskele društveno-porodični odnosi u uzastopnim merenjima

DRUŠTVENO-PORODIČNI ODNOSI	F*	p	Partial Eta Squared
Pre terapije- posle tarapije	39,94	0,00	0,29
Posle terapije- kontrola	1,37	0,25	0,01

*F-test

4.5.6.3. Emocionalno stanje

Prosečna vrednost subskele emocionalno stanje (Emotional well-being- EWB) pre terapije je iznosila 17,28±4,70 u grupi I i 18,98±4,47 u grupi II (tabela 53).

Nije bilo statistički značajne razlike u vrednostima subskele emocionalno stanje pre terapije između grupa ($t=1,878$; $p=0,063$).

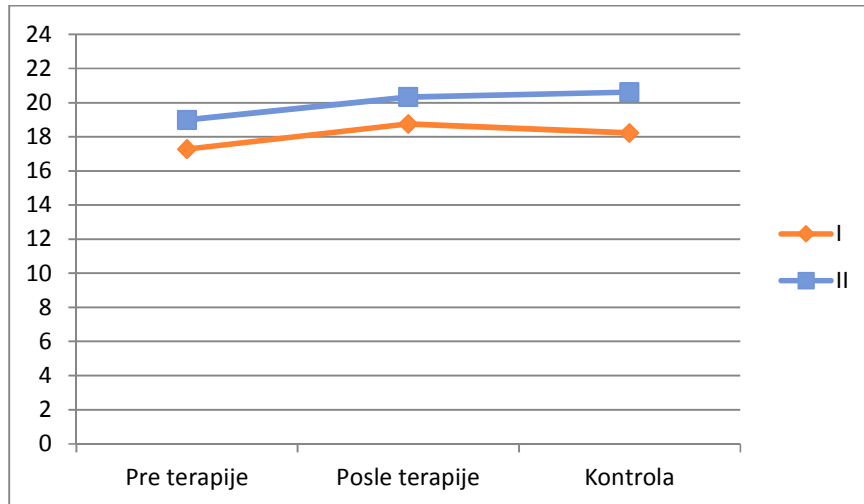
Tabela 53. Vrednosti subskele- emocionalno stanje pre terapije, posle terapije i na kontroli

EMOCIONALNO STANJE	N	KDFT (grupa I)				KDFT+PRESOTERAPIJA (grupa II)			
		\bar{X}	SD	min	max	\bar{X}	SD	min	max
Pre terapije	51	17,28	4,70	7,00	24,00	18,98	4,47	6,00	24,00
Posle terapije	51	18,75	4,10	9,00	24,00	20,33	3,97	7,00	24,00
Kontrola	51	18,22	4,32	6,00	24,00	20,61	3,02	8,00	24,00

Dvofaktorskom analizom varijanse sa ponovljenim merenjima ocenjen je uticaj dva terapijska protokola (KDFT i KDFT+presoterapija) na promene u vrednostima subskele emocionalno stanje, tokom tri vremenska perioda: pre terapije, neposredno posle terapije koja je trajala 3 nedelje i na kontroli obavljenoj 3 meseca po prestanku terapije.

Ista analiza je pokazala statistički značajan uticaj vremena na promene u vrednostima subskele emocionalno stanje ($F=18,58$; $df=1,73$; $p=0,00$; *Partial Eta Squared* =0,16).

Interakcija između vremena i vrste tretmana nije bila statistički značajna ($F=1,45$; $df=1,73$; $p=0,24$; $Partial\ Eta\ Squared=0,01$), što ukazuje da se tokom ispitivanja vrednost EWB nije statistički značajno razlikovala između grupa (grafikon 37).



Grafikon 37. Promene u vrednostima subskale emocionalno stanje tokom posmatranog perioda

Poređenjem promene vrednosti subskale EWB tokom vremena ispitivanja za obe grupe, dobijeno je statistički značajno povećanje EWB između pre terapije i posle terapije, dok za poređenje između posle terapije i kontrole nije bilo statistički značajne razlike (tabela 54).

Tabela 54. Poređenje subskale emocionalno stanje u uzastopnim merenjima

EMOCIONALNO STANJE	F*	p	Partial Eta Squared
Pre terapije- posle tarapije	50,53	0,00	0,34
Posle terapije- kontrola	0,25	0,62	0,00

*F-test

4.5.6.4. Funkcionalno stanje

Prosečna vrednost subskale funkcionalno stanje (Functional well-being- FWB) pre terapije je iznosila $18,16 \pm 4,65$ u grupi I i $20,04 \pm 4,37$ u grupi II (tabela 55).

Ispitanice iz grupe II su imale statistički značajno veću vrednost subskale funkcionalno stanje u

odnosu na ispitanice iz grupe I pre terapije ($t=2,111$; $p=0,037$).

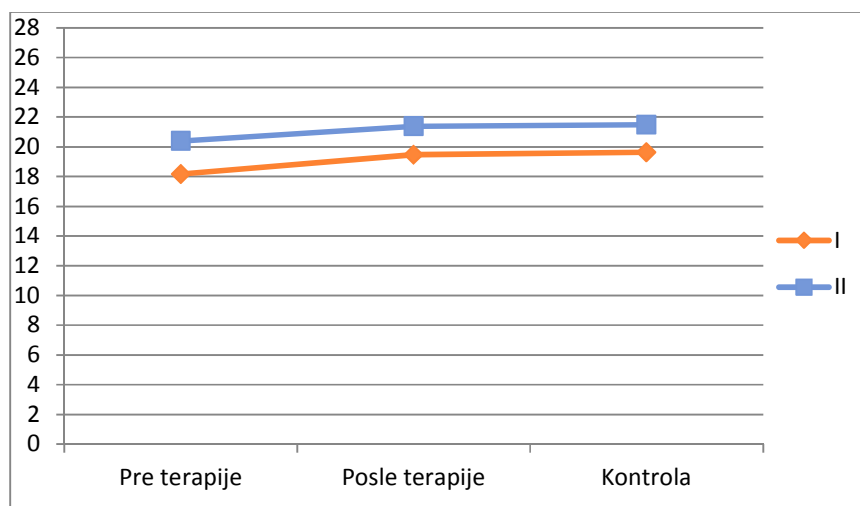
Tabela 55. Vrednosti subskale funkcionalno stanje pre terapije, posle terapije i na kontroli

FUNKCIONALNO STANJE	N	KDFT (grupa I)				KDFT+PRESOTERAPIJA (grupa II)			
		\bar{X}	SD	min	max	\bar{X}	SD	min	max
Pre terapije	51	18,16	4,65	7,00	27,00	20,04	4,37	8,00	27,00
Posle terapije	51	19,47	4,73	7,00	27,00	21,39	3,81	12,00	27,00
Kontrola	51	19,63	4,54	10,00	28,00	21,50	3,99	11,00	28,00

Dvofaktorskom analizom varijanse sa ponovljenim merenjima ocenjen je uticaj dva terapijska protokola (KDFT i KDFT+presoterapija) na promene u vrednostima subskale funkcionalno stanje, tokom tri vremenska perioda: pre terapije, neposredno posle terapije koja je trajala 3 nedelje i na kontroli obavljenoj 3 meseca po prestanku terapije.

Ista analiza je pokazala statistički značajan uticaj vremena na promene u vrednostima subskale funkcionalno stanje ($F=19,43$; $df=1,57$; $p=0,00$; *Partial Eta Squared* =0,16).

Interakcija između vremena i vrste tretmana nije bila statistički značajna ($F=0,01$; $df=1,57$; $p=0,99$; *Partial Eta Squared*=0,00), što ukazuje da se tokom ispitivanja vrednost FWB nije statistički značajno razlikovala između grupa (grafikon 38).



Grafikon 38. Promene u vrednostima subskale funkcionalno stanje tokom posmatranog perioda

Poređenjem promene vrednosti subskale FWB tokom vremena ispitivanja za obe grupe, dobijeno je statistički značajno povećanje FWB između pre terapije i posle terapije, dok za poređenje posle terapije i kontrole nije bilo statistički značajne razlike (tabela 54).

Da bismo proverili tačnost prethodno dobijenih rezultata, dodatno je urađena analiza kovarijanse kojom je uzet u obzir uticaj vrednosti FWB pre terapije. Nakon statističke kontrole uticaja vrednosti subskale FWB pre terapije, utvrđeno je da ne postoji statistički značajna razlika između dve grupe u promenama vrednosti FWB tokom posmatranog perioda ($F=0,61$; $df=2,00$; $p=0,44$; $Partial\ Eta\ Squared=0,01$).

Tabela 56. Poređenje subskale funkcionalno stanje u uzastopnim merenjima

FUNKCIONALNO STANJE	F*	p	Partial Eta Squared
Pre terapije- posle terapije	53,48	0,00	0,35
Posle terapije- kontrola	0,26	0,61	0,00

*F-test

4.5.6.5. Subskala karcinom dojke

Prosečna vrednost subskale karcinom dojke (Breast cancer subscale- BCS) pre terapije je iznosila $18,33 \pm 5,51$ u grupi I i $20,26 \pm 5,84$ u grupi II (tabela 57). Nije bilo statistički značajne razlike u vrednostima subskale karcinom dojke pre terapije između grupa ($t=1,718$; $p=0,089$).

Tabela 57. Vrednosti subskale karcinom dojke pre terapije, posle terapije i na kontroli

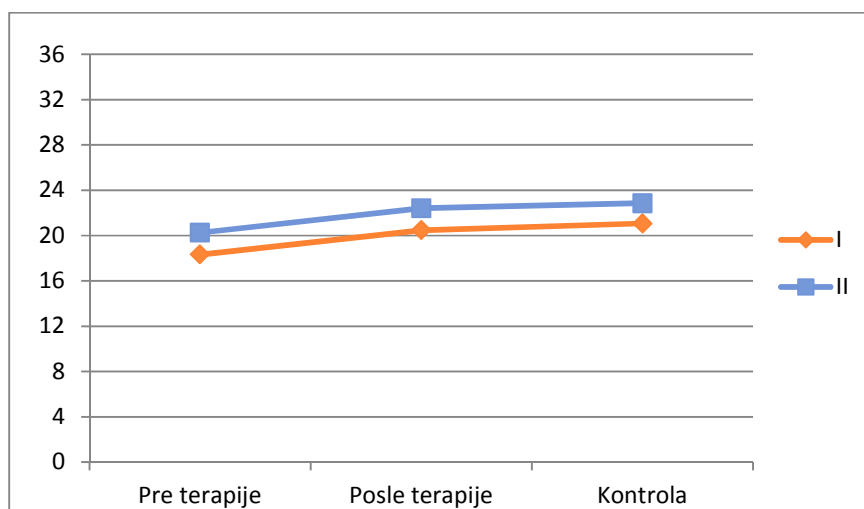
SUBSKALA KARCINOM DOJKE	N	KDFT (grupa I)				KDFT+PRESOTERAPIJA (grupa II)			
		\bar{X}	SD	min	max	\bar{X}	SD	min	max
Pre terapije	51	18,33	5,51	7,00	31,50	20,26	5,84	5,00	31,00
Posle terapije	51	20,84	5,20	10,00	35,00	22,42	5,49	10,00	33,00
Kontrola	51	21,06	5,63	8,00	34,00	22,85	4,91	10,00	31,00

Dvofaktorskom analizom varijanse sa ponovljenim merenjima ocenjen je uticaj dva terapijska protokola (KDFT i KDFT+presoterapija) na promene u vrednostima subskale karcinom dojke,

tokom tri vremenska perioda: pre terapije, neposredno posle terapije koja je trajala 3 nedelje i na kontroli obavljenoj 3 meseca po prestanku terapije.

Ista analiza je pokazala statistički značajan uticaj vremena na promene u vrednostima subskale karcinom dojke ($F = 31,22$; $df = 1,57$; $p = 0,00$; *Partial Eta Squared* = 0,24).

Interakcija između vremena i vrste tretmana nije bila statistički značajna ($F = 0,11$; $df = 1,57$; $p = 0,85$; *Partial Eta Squared* = 0,00), što ukazuje da se tokom ispitivanja vrednost BCS nije statistički značajno razlikovala između grupa (grafikon 39).



Grafikon 39. Promene u vrednostima subskale karcinom dojke tokom posmatranog perioda

Poređenjem promene vrednosti subskale BCS tokom vremena ispitivanja za obe grupe, dobijeno je statistički značajno povećanje BCS između pre terapije i posle terapije, dok za poređenje posle terapije i kontrole nije bilo statistički značajne razlike (tabela 58).

Tabela 58. Poređenje subskale karcinom dojke u uzastopnim merenjima

SUBSKALA KARCINOM DOJKE	F*	p	Partial Eta Squared
Pre terapije- posle tarapije	89,50	0,00	0,47
Posle terapije- kontrola	0,61	0,44	0,01

*F-test

4.5.6.6. Subskala ruka

Prosečna vrednost subskale ruka (Arm subscale- ARM) pre terapije je iznosila $12,21 \pm 4,76$ u

grupi I i $12,70 \pm 3,82$ u grupi II (tabela 59). Nije bilo statistički značajne razlike u vrednostima subskale ruka pre terapije između grupa ($t=0,576$; $p=0,566$).

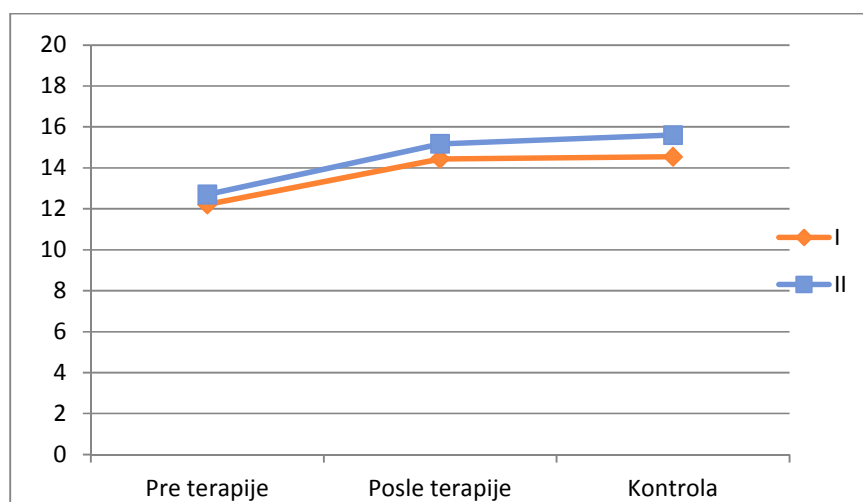
Tabela 59. Vrednosti subskale ruka pre terapije, posle terapije i na kontroli

SUBSKALA RUKA	N	KDFT (grupa I)				KDFT+PRESOTERAPIJA (grupa II)			
		\bar{X}	SD	min	max	\bar{X}	SD	min	max
Pre terapije	51	12,21	4,76	2,00	20,00	12,70	3,82	2,00	19,00
Posle terapije	51	14,44	4,05	4,00	22,00	15,17	2,85	6,00	20,00
Kontrola	51	14,54	4,59	2,50	23,00	15,61	2,91	7,00	23,00

Dvofaktorskom analizom varijanse sa ponovljenim merenjima ocenjen je uticaj dva terapijska protokola (KDFT i KDFT+presoterapija) na promene u vrednostima subskale ruka, tokom tri vremenska perioda: pre terapije, neposredno posle terapije koja je trajala 3 nedelje i na kontroli obavljenoj 3 meseca po prestanku terapije.

Ista analiza je pokazala statistički značajan uticaj vremena na promene u vrednostima subskale ruka ($F=44,06$; $df=1,43$; $p=0,00$; *Partial Eta Squared*= 0,31).

Interakcija između vremena i vrste tretmana nije bila statistički značajna ($F=0,45$; $df=1,43$; $p=0,57$; *Partial Eta Squared*=0,00), što ukazuje da se tokom ispitivanja vrednost ARM nije statistički značajno razlikovala između grupa (grafikon 40).



Grafikon 40. Promene u vrednostima subskale ruka tokom posmatranog perioda

Poređenjem promene vrednosti subskale ARM tokom vremena ispitivanja za obe grupe, dobijeno je statistički značajno povećanje ARM između pre terapije i posle terapije, dok za poređenje posle terapije i kontrole nije bilo statistički značajne razlike (tabela 60).

Tabela 60. Poređenje vrednosti subskale ruka u uzastopnim merenjima

SUBSKALA RUKA	F*	p	Partial Eta Squared
Pre terapije- posle terapije	129,16	0,00	0,56
Posle terapije- kontrola	0,81	0,37	0,01

*F-test

4.5.6.7. Skor FACT B- indeks ishoda merenja (FACT B –TOI)

Prosečna vrednost FACT B- TOI skora pre terapije je iznosila $55,34 \pm 13,14$ u grupi I i $60,41 \pm 12,67$ u grupi II (tabela 61).

Nije bilo statistički značajne razlike u vrednostima FACT B-TOI pre terapije između grupa ($t=1,984$; $p=0,050$).

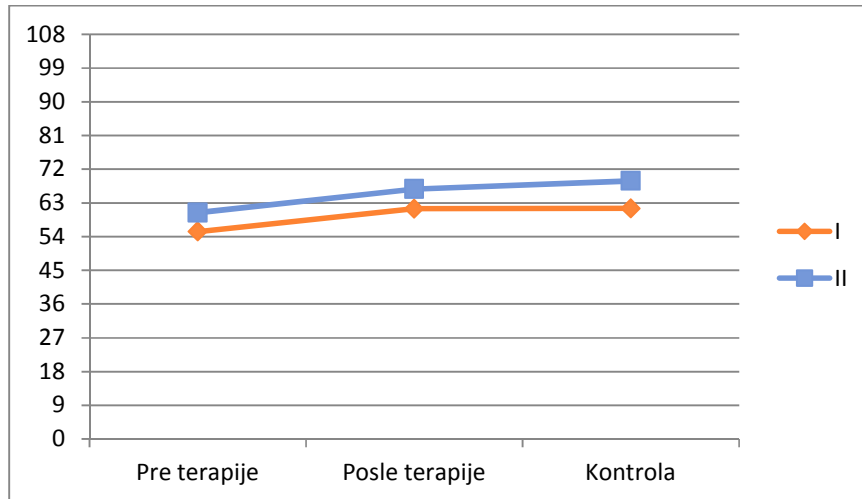
Tabela 61. Vrednosti FACT B-TOI skora pre terapije, posle terapije i na kontroli

FACT B-TOI	N	KDFT (grupa I)				KDFT+PRESOTERAPIJA (grupa II)			
		\bar{X}	SD	min	max	\bar{X}	SD	min	max
Pre terapije	51	55,34	13,14	41,00	101,00	60,41	12,67	44,00	103,00
Posle terapije	51	61,46	11,75	44,00	105,00	66,75	11,02	47,00	107,00
Kontrola	51	61,52	13,68	45,00	107,00	68,18	10,20	48,00	108,00

Dvofaktorskom analizom varijanse sa ponovljenim merenjima ocenjen je uticaj dva terapijska protokola (KDFT i KDFT+presoterapija) na promene u vrednostima FACT B-TOI skora, tokom tri vremenska perioda: pre terapije, neposredno posle terapije koja je trajala 3 nedelje i na kontroli obavljenoj 3 meseca po prestanku terapije.

Ista analiza je pokazala statistički značajan uticaj vremena na promene u vrednostima FACT B-TOI skora ($F=57,09$; $df=1,61$; $p=0,00$; *Partial Eta Squared*= 0,36).

Interakcija između vremena i vrste tretmana nije bila statistički značajna ($F=0,73$; $df=1,61$; $p=0,46$; $Partial\ Eta\ Squared=0,01$), što ukazuje da se tokom ispitivanja vrednost FACT B-TOI skora nije statistički značajno razlikovala između grupa (grafikon 41).



Grafikon 41. Promene u vrednostima FACT B- TOI skora tokom posmatranog perioda

Poređenjem promene vrednosti FACT B- TOI skora tokom vremena ispitivanja za obe grupe, dobijeno je statistički značajno povećanje FACT B- TOI između pre terapije i posle terapije, dok za poređenje posle terapije i kontrole nije bilo statistički značajne razlike (tabela 62).

Tabela 62. Poređenje FACTB-TOI skora u uzastopnim merenjima

FACT B-TOI	F*	p	Partial Eta Squared
Pre terapije- posle tarapije	152,30	0,00	0,60
Posle terapije- kontrola	0,95	0,33	0,01

*F-test

4.5.6.8. Opšti ukupni skor kvaliteta života (FACT-G total score)

Prosečna vrednost opšteg ukupnog skora kvaliteta života pre terapije iznosila je $76,36 \pm 15,16$ u grupi I i $82,33 \pm 15,60$ u grupi II (tabela 63).

Nije bilo statistički značajne razlike u vrednostima FACT-G skora pre terapije između grupa ($t=1,961$; $p=0,053$).

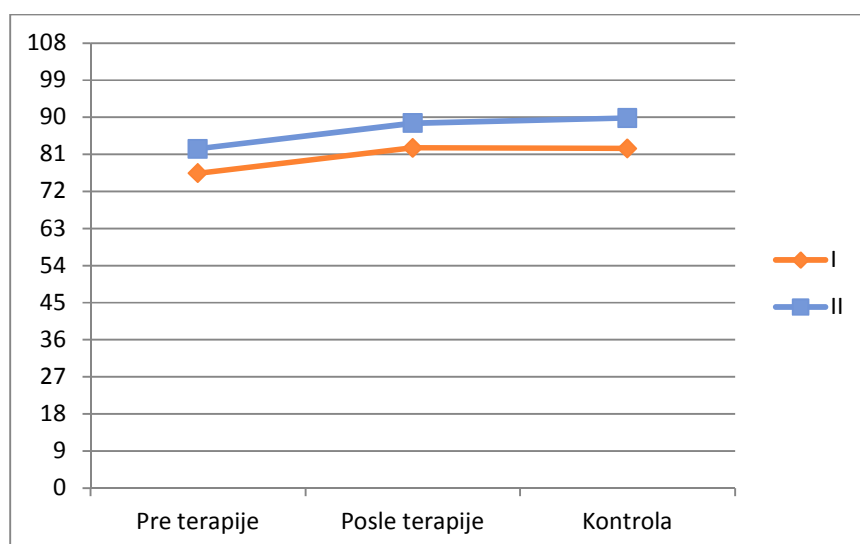
Tabela 63. Vrednosti FACT-G skora pre terapije, posle terapije i na kontroli

FACT-G	N	KDFT (grupa I)				KDFT+PRESOTERAPIJA (grupa II)			
		\bar{X}	SD	min	max	\bar{X}	SD	min	max
Pre terapije	51	76,36	15,16	41,00	101,00	82,33	15,60	44,00	103,00
Posle terapije	51	82,52	13,87	44,00	105,00	88,56	13,07	47,00	107,00
Kontrola	51	82,38	14,53	45,00	107,00	89,79	11,44	48,00	108,00

Dvofaktorskom analizom varijanse sa ponovljenim merenjima ocenjen je uticaj dva terapijska protokola (KDFT i KDFT+presoterapija) na promene u vrednostima FACT-G skora, tokom tri vremenska perioda: pre terapije, neposredno posle terapije koja je trajala 3 nedelje i na kontroli obavljenoj 3 meseca po prestanku terapije.

Ista analiza je pokazala statistički značajan uticaj vremena na promene u vrednostima FACT-G skora ($F=50,05$; $df=1,39$; $p=0,00$; *Partial Eta Squared*= 0,33).

Interakcija između vremena i vrste tretmana nije bila statistički značajna ($F=0,58$; $df=1,39$; $p=0,50$; *Partial Eta Squared*=0,01), što ukazuje da se tokom ispitivanja vrednost FACT-G skora nije statistički značajno razlikovala između grupa (grafikon 42).

**Grafikon 42.** Promene u vrednostima FACT-G skora tokom posmatranog perioda

Poređenjem promene vrednosti FACT-G skora tokom vremena ispitivanja za obe grupe, dobijeno je statistički značajno povećanje FACT-G skora između pre terapije i posle terapije, dok za poređenje posle terapije i kontrole nije bilo statistički značajne razlike (tabela 64).

Tabela 64. Poređenje vrednosti FACT-G skora u uzastopnim merenjima

FACT-G	F*	p	Partial Eta Squared
Pre terapije- posle tarapije	150,84	0,00	0,60
Posle terapije- kontrola	0,58	0,45	0,01

*F-test

4.5.6.9. Ukupni skor kvaliteta života sa subskalom karcinom dojke

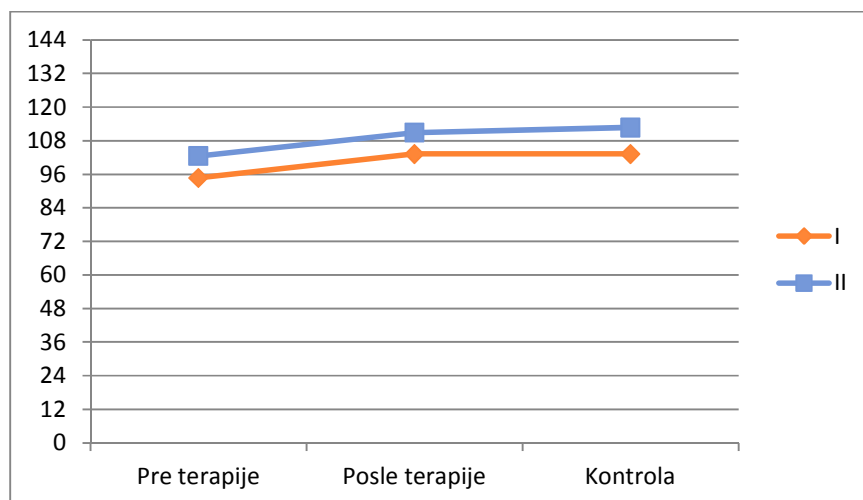
Prosečna vrednost ukupnog skora kvaliteta života sa subskalom karcinom dojke (FACT-B *total score*) pre terapije je iznosila 94,69±18,99 u grupi I i 102,58±19,54 u grupi II (tabela 65). Ispitanice iz grupe II su imale statistički značajno veću vrednost FACT-B skora pre terapije u odnosu na one iz grupe I ($t=2,068$, $p=0,041$).

Tabela 65. Vrednosti FACT-B skora pre terapije, posle terapije i na kontroli

FACT-B	N	KDFT (grupa I)				KDFT+PRESOTERAPIJA (grupa II)			
		\bar{X}	SD	min	max	\bar{X}	SD	min	max
Pre terapije	51	94,69	18,99	52,00	132,50	102,58	19,54	58,00	131,72
Posle terapije	51	103,52	17,44	57,50	137,00	110,91	16,99	61,00	140,00
Kontrola	51	103,29	19,11	54,00	139,00	112,74	15,60	58,00	138,00

Dvofaktorskom analizom varijanse sa ponovljenim merenjima ocenjen je uticaj dva terapijska protokola (KDFT i KDFT+presoterapija) na promene u vrednostima FACT-B skora, tokom tri vremenska perioda: pre terapije, neposredno posle terapije koja je trajala 3 nedelje i na kontroli obavljenoj 3 meseca po prestanku terapije. Ista analiza je pokazala statistički značajan uticaj vremena na promene FACT-B skora ($F= 59,94$; $df=1,49$; $p=0,00$; *Partial Eta Squared*= 0,38).

Interakcija između vremena i vrste tretmana nije bila statistički značajna ($F=0,64$; $df=1,49$; $p=0,48$; *Partial Eta Squared*= 0,01), što ukazuje da se tokom ispitivanja vrednost FACT-B skora nije statistički značajno razlikovala između grupa (grafikon 43).



Grafikon 43. Promene u vrednostima FACT-B skora tokom posmatranog perioda

Poređenjem promene vrednosti FACT-B skora tokom vremena ispitivanja za obe grupe, dobijeno je statistički značajno povećanje FACT-B skora između pre terapije i posle terapije, dok za poređenje posle terapije i kontrole nije bilo statistički značajne razlike (tabela 64).

Da bismo proverili tačnost prethodno dobijenih rezultata, dodatno je urađena analiza kovarijanse kojom je uzet u obzir uticaj vrednosti FACT-B skora pre terapije. Nakon statističke kontrole uticaja vrednosti FACT-B skora pre terapije, utvrđeno je da ne postoji statistički značajna razlika između dve grupe u promenama vrednosti FACT-B skora tokom posmatranog perioda ($F=0,40$; $df=2,00$; $p=0,52$; *Partial Eta Squared*= 0,00).

Tabela 66. Poređenje vrednosti FACT-B skora u uzastopnim merenjima

FACT-B	F*	p	Partial Eta Squared
Pre terapije- posle tarapije	184,93	0,00	0,65
Posle terapije- kontrola	0,67	0,42	0,01

*F-test

4.5.6.10. Ukupni skor kvaliteta života sa subskalama karcinom dojke i ruka

Prosečna vrednost ukupnog skora kvaliteta života sa subskalama karcinom dojke i ruka (FACT-B 4+) pre terapije je iznosila $106,89 \pm 22,15$ u grupi I i $115,28 \pm 21,90$ u grupi II (tabela 67).

Nije bilo statistički značajne razlike u vrednostima FACT-B 4+ skora pre terapije između grupa ($t=1,922$, $p=0,057$).

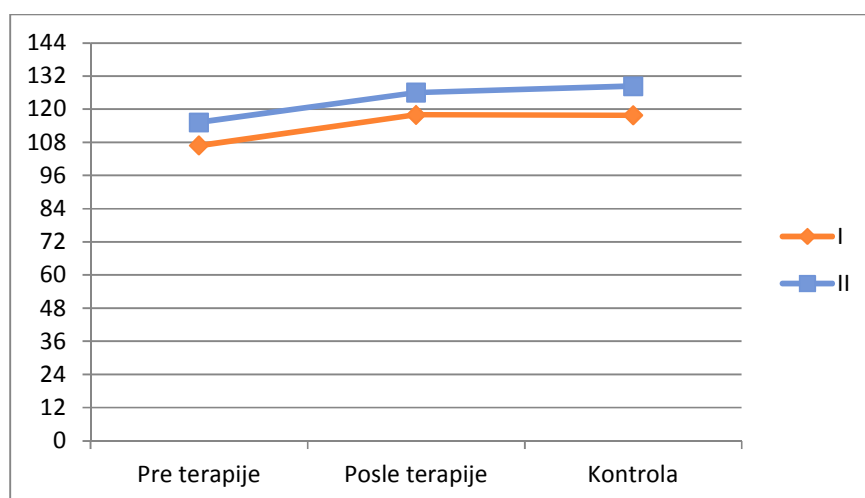
Tabela 67. Vrednosti FACT-B 4+ skora pre terapije, posle terapije i na kontroli

FACT-B 4+	N	KDFT (grupa I)				KDFT+PRESOTERAPIJA (grupa II)			
		\bar{X}	SD	min	max	\bar{X}	SD	min	max
Pre terapije	51	106,88	22,15	57,25	152,50	115,28	21,90	63,00	149,00
Posle terapije	51	117,96	20,06	66,50	157,00	126,07	18,43	77,00	159,00
Kontrola	51	117,83	22,17	63,00	159,00	128,35	16,82	75,00	158,00

Dvofaktorskom analizom varijanse sa ponovljenim merenjima ocenjen je uticaj dva terapijska protokola (KDFT i KDFT+presoterapija) na promene u vrednostima FACT-B 4+ skora, tokom tri vremenska perioda: pre terapije, neposredno posle terapije koja je trajala 3 nedelje i na kontroli obavljenoj 3 meseca po prestanku terapije.

Ista analiza je pokazala statistički značajan uticaj vremena na promene u vrednostima FACT-B 4+ skora ($F= 66,63$; $df= 1,46$; $p=0,00$; *Partial Eta Squared*= 0,40).

Interakcija vremena i vrste tretmana nije bila statistički značajna ($F=0,68$; $df=1,46$; $p=0,47$; *Partial Eta Squared* 0,01), što ukazuje da se tokom ispitivanja vrednost FACT-B 4+ skora nije statistički značajno razlikovala između grupa (grafikon 44).



Grafikon 44. Promene u vrednostima FACT-B 4+ skora tokom posmatranog perioda

Poređenjem promene vrednosti FACT-B 4+ skora tokom vremena ispitivanja za obe grupe, dobijeno je statistički značajno povećanje FACT-B 4+ skora između pre terapije i posle terapije, dok za poređenje posle terapije i kontrole nije bilo statistički značajne razlike (tabela 68).

Tabela 68. Poređenje vrednosti FACT-B 4+ skora u uzastopnim merenjima

FACT-B 4+	F*	p	Partial Eta Squared
Pre terapije- posle tarapije	212,60	0,00	0,68
Posle terapije- kontrola	27,39	0,42	0,22

*F-test

5. DISKUSIJA

SLER je relativno česta, hronična, postterapijska, funkcionalna komplikacija raka dojke. Trend sve ranijeg otkrivanja karcinoma dojke i poboljšanje mogućnosti lečenja, doveli su do porasta petogodišnjeg preživljavanja ovih bolesnika, ali i do povećanja broja postterapijskih sekvela, među kojima značajno mesto zauzima, sekundarni limfedem ruke.

Pored subjektivnih simptoma, kao što su bol, umor i osećaj težine u zahvaćenoj ruci, nelečeni SLER može uzrokovati ponovljene epizode celulitisa, hroničnu upalu, kao i znatan stepen funkcionalnog onesposobljenja (smanjenje mobilnosti i funkcionalnog korišćenja zahvaćene ruke) i smanjen kvaliteta života.

SLER utiče na kvalitet života, ne samo sa aspekta fizičkog zdravlja, nego i sa aspekta emocionalnog i socijalnog funkcionisanja. Ove bolesnice češće pate od anksioznosti, depresije, socijalne izolacije i seksualnih problema u odnosu na one koje nemaju limfedem. (39,40,63,66)

Finasijska izdvajanja za SLER nisu zanemarljiva. Istraživači iz Velike Britanije su izvestili da je najmanje 78% pacijenata sa SLER prijavilo gubitak radnog vremena, a 9% je prijavilo negativne posledice SLER-a na poslovni status. Takođe je objavljeno da su zahtevi za troškove dvogodišnjeg zdravstvenog osiguranje u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) kod pacijentkinja sa SLER nakon raka dojke gotovo dvostruko veći u odnosu na pacijentkinje bez SLER. (63)

Zbog svega navedenog, efikasna prevencija i terapija SLER kao sekvele raka dojke ima sve veću važnost.

Osnovni cilj lečenja je kontrola limfedema, minimalizovanje morbiditeta ruke i drugih komplikacija i maksimalizovanje funkcionalnog kapaciteta i kvaliteta života.

Dotupna literatura podržava primenu KDFT kao standardnog terapijskog pristupa sa nivoom dokaza II-V kod pacijentkinja sa klinički evidentnim limfedemom. (9,14,63,86,88, 90-92)

Rezultati studija o efikasnosti drugih terapijskih modaliteta, pre svega, presoterapije su kontradiktorni. (41,69,86,108)

Stoga je predmet istraživanja ove studije bio poređenje dva terapijska protokola: KDFT same i KDFT sa presoterapijom u tretmanu SLER, procenom funkcionalnog statusa, bola i kvaliteta života pre terapije, neposredno posle terapije koja je trajala 3 nedelje i na kontroli obavljenoj 3 meseca po prestanku terapije.

5.1. Analiza toka istraživanja

Od 165 pacijentkinja koje su imale potencijalno pravo za učešće u našem istraživanju, 53 (32,1%) nisu zadovoljile sve kriterijume za formiranje uzorka. Najčešći kriterijumi za isključenje su bili: nedovoljna veličina limfedema, tj. nepostojanje razlike između zahvaćene i zdrave ruke $>2\text{cm}$ (kod 26 ispitanica ili 15,8%) i provedena kompleksna dekongestivna terapija za SLER unazad godinu dana (11 ispitanica ili 6,7%), dok je metastatsku bolest dojke imalo 6 pacijentkinja ili 3,6%.

Četiri pacijentkinje su odbile učešće u istraživanju na početku istraživanja, a 3 su odustale tokom inicijalne faze KDFT, te se može reći da je ukupno 7 pacijentkinja (4,2%) odustalo od istraživanja.

Rezultati drugih studija u pogledu broja pacijentkinja koje nisu zadovoljile kriterijume za uključivanje, kao i u broju pacijentkinja koji je pristao na učešće u istraživanju su nešto drugačiji u odnosu na naše. (131).

Dayes IS. i sar. (131) su pokušali definisati populaciju pacijentkinja koja je odabrana za randomizovanu studiju o terapiji SLER nakon lečenja raka dojke. Od 437 pacijentkinja detektovanih za ovu studiju, 124 pacijentkinje (28,4%) su ispunile kriterijum za uključivanje u pogledu veličine limfedema bolesnika (razlika u volumenu ruke $>15\%$). Od 124 pacijentkinje koje su imale potencijalno pravo na randomizaciju, 75% (60,5%) njih je imalo barem jedan kriterijum isključenja. Najčešći razlozi za isključenje su bili prethodni tretman za limfedem 35 bolesnika (28,2% od potencijalno pogodnih bolesnika) i nalaz uznapredovalog raka dojke kod 26 pacijentkinja (21,0%). Istorija bilateralnog raka dojke nađena je kod 10 pacijentkinja (8,06%), trombozu ili infekciju u zahvaćenoj ruci je imalo 6 pacijentkinja (4,8%). Osamnaest pacijentkinja je imalo više od jednog kriterijuma za isključenje.

Nakon svih kriterijuma za isključenje, 49 pacijentkinja su ostale kao potencijalni kandidati za učestvovanje u studiji. Informisani pristanak za učešće u studiji su potpisale 24 pacijentkinje (49,0%), a 25 (51,0%) ih je odbilo učešće u studiji.

U istraživanju *King M. i sar.* (132) je nađeno, da je od ukupno 132 pacijentkinje koje su detektovane za studiju, samo 23 (17,4%) ispunilo sve kriterijume za uključivanje i potpisalo pismeni informisani pristanak, a 2 su povukle pristanak, što je rezultiralo u 21 ispitanici dostupnoj za analizu.

Szuba A. i sar. su naveli da je u njihovom istraživanju kriterijum za uključenje u pogledu veličine otoka (veći od 2cm) ispunilo 32,6% pacijentkinja. (133)

Za razliku od prethodnih istraživanja, broj pacijentkinja koji je ispunio kriterijume za uključenje u našem istraživanju je bio znatno veći (skoro 70%). Sličan rezultat kao u našem istraživanju dobili su *Burrigada S. i sar.* u čijem istraživanju je 75% ispitanica ispunilo kriterijum za uključivanje. (134)

Glavni razlog za navedni rezultat je da su u studijama *Dayes IS. i sar.* (131) i *King M. i sar.* (132) kao kriterijumi za isključenje navedeni bilo koji prethodni tretmani za SLER ili prethodna MLD, dok je u našem istraživanju kao kriterijum isključenja navedena provedena dekongestivna terapija ili bilo koji drugi tretman za SLER unazad godinu dana i taj kriterijum nije ispunilo 11 ispitanica (6,7%).

Da smo kao kriterijum isključenja uzeli bilo koji prethodni tretman za SLER, broj ispitanica uključenih u naše istraživanje bi bio manji za 46 (45,1%), te bi procenat pacijentkinja koji bi ispunio kriterijume za uključenje bio 40%, a ne 70%, što je opet nešto veće u odnosu na navedene studije. U tom slučaju bi nam ispitivani uzorak bio skoro duplo manji (56 ispitanica).

Najčešći kriterijum za isključenje iz naše studije su bili nedovoljna veličina SLER, prethodna KDFT i metastatska bolest dojke.

U studiji *Dayes IS. i sar.* pored navedenih kriterijuma, koji su takođe bili najčešći, navodi se i bilateralni rak dojke. (131) Za razliku od navedene studije, u našem istraživanju, bilateralni rak dojke nismo naveli kao kriterijum za isključenje, pošto ga nijedna od pacijentkinja uključenih u istraživanje nije imala. Bilateralni rak dojke su od naših 165 pacijentkinja imale samo 2, koje su isključene, jer nisu ispunile kriterijum u pogledu veličine otoka.

Broj pacijentkinja koji je odbio učešće u našem istraživanju je zanemarljiv (<5%), za razliku od istraživanja *Dayes IS. i sar.* (131) gde je oko 50% odbilo da učestvuje u istraživanju. Kao razlozi za odbijanje učestvovanja u navedenoj studiji navedeni su udaljenost mesta stanovanja i dostupnost prevoza, poremećaj dnevnog rasporeda i nelagodnost nošenja elastičnog rukava, dok je u našem istraživanju glavni razlog odbijanja učestvovanja u studiji bila nelagodnost prilikom nošenja kratkoelastične bandaže.

5.2. Analiza demografskih karakteristika ispitanica

Obe ispitivane grupe su bile homogene u pogledu demografskih karakteristika. Analiza godina života, stepena obrazovanja, radnog odnosa, bračnog statusa i mesta življenja je pokazala da nije bilo statistički značajne razlike između ispitivanih grupa u pogledu navedenih karaktersitika.

5.2.1. Analiza godina života

Prosečna starost ispitanica uključenih u studiju bila je 56,75 godina. Ispitanica najmlađe životne dobi imala je 37 godina, dok je najstarija imala 77 godina. Navedeni podaci odgovaraju podacima u literaturi, gde se prosečna starost ispitanica kretala između 50 i 60 godina (od 50,38 do 61,8 godina). (107,132-135,136-143) Najveći broj ispitanica uključenih u studiju (87,3%) nalazio se u radno aktivnom periodu života, tj. do 65-te godine.

5.2.2. Stepenn obrazovanja

Većina ispitanica u našem istraživanju (53,0%) je imala srednju stručnu spremu (SSS), bez obrazovanja i osnovnu školu (OŠ) je imalo 28,4% ispitanica, a više i visoko obrazovanje je imalo 18,6% ispitanica. Podaci o nivou obrazovanja koji su najbliži našima su dobijeni u studijama rađenim u Turskoj (primarno obrazovanje 36,2%, sekundarno 41,9%, visokoškolsko 21,9%) i u Iranu, gdje je bio nešto veći procenat nepismenih ili sa OŠ (47,3%), SSS je imalo 33,9%, a visoko obrazovanje 18,8%. (136,144)

Prema podacima Agencije za statistiku Bosne i Hercegovine iz 2015. godine, procenat radno sposobnih žena koje imaju višu ili visoku stručnu spremu u BiH je 9,0%, odnosno 7,7% u Republici Srpskoj. (145) U odnosu na ove podatke, broj ispitanica u našem istraživanju koji je imao više ili visoko obrazovanje je dvostruko veći (18,6%). To je i dalje znatno ispod evropskih standarda (28%), ali i manje od procentualne zastupljenosti visokoobrazovanih objavljenih u nekim od studija o efikasnosti KDFT i presoterapije kod pacijentkinja sa SLER koje su rađene u SAD (81%), Australiji (40%) ili Iranu (33,3%). (107,140,143)

Takođe se procenjuje da skoro 50% radno sposobnih žena (49,4% u BiH i 48,7% u RS) ima završenu samo osnovnu školu. (145) U našem istraživanju taj broj je bio znatno manji (28,4%).

5.2.3. Analiza radnog odnosa

Najveći broj ispitanica u našoj studiji je bio u penziji (45,1%), zaposlenih je bilo 28,4%, a nezaposlenih 26,5%. Navedeni podaci su u skladu sa podacima Agencije za statistiku BiH, za RS u 2015. godini (26,8% zaposleni, 27,7% nezaposleni, 62,9% neaktivni. (145)

Podaci iz literature prikazuju manji procenat penzionera (od 10-20%), veći procenat zaposlenih (30-60%), dok broj domaćica varira od 16 do 60%. (140,143,144)

5.2.4. Analiza bračnog statusa

U odnosu na bračni status, najveći broj ispitanica je bio u braku (74,5%). Slede ih udovice (16,7%), zatim razvedene žene (5,9%), dok najmanji broj ispitanica nije ni stupao u bračnu zajednicu (2,9%).

Navedeni podaci odgovaraju trendu prisutnom u aktuelnoj literaturi. (107,136,140)

5.2.5. Analiza mesta življenja

Od ukupnog broja ispitanica 72,6% je živelo u gradu, a 27,4% na selu. Sličan podatak nađen je i u literaturi, (140) dok podaci za BiH pokazuju da oko 60% populacije živi na selu. (145)

5.3. Analiza kliničkih karakteristika ispitanica

Ispitivane grupe su bile homogene i u pogledu većine kliničkih karakteristika. Analizirajući vreme proteklo od operacije malignog tumora dojke, vrstu operacije, stranu operacije, patohistološki nalaz tumora, stadijum tumora, onkološku terapiju koju su provele pre i nakon operacije, broj odstranjenih i broj pozitivnih limfnih žlezda, dužinu trajanja SLER, vreme proteklo od operacije do pojave SLER, ranije infekcije, ranije tretmane i BMI, utvrđeno je da nije bilo statistički značajnih razlika između grupa.

Analiza simptoma pokazala je da nije bilo značajne razlike između ispitanica dve ispitivane grupe u pogledu simptoma, osim za osećaj „slabosti i nemoći“ koji je bio češće prisutan kod ispitanica grupe II.

Što se tiče pridruženih bolesti, dve ispitivane grupe su bile homogene za sve ispitivane bolesti, osim za osteoporozu, koja je bila češća kod ispitanica grupe I.

Analiza dužine nošenja kompresivne bandaže je pokazala ststistički značajnu razliku između ispitivanih grupa .

5.3.1. Analiza vremena proteklog od operacije

Prosečno vreme proteklo od operacije je iznosilo $57,37 \pm 46,16$ meseci (3-192 meseca). U studiji *Ridner SH. i sar.* podatak za ovaj parametar je gotovo identičnih vrednosti, (140) dok je u ostalim literaturnim podacima podacima prosečno vreme od operacije bilo različito i kretalo se od 26 meseci do 144 meseca. (108,132,137,138,140) Ono što je zajedničko za sve navedene studije, uključujući i našu su velike standardne devijacije i velik opseg vrednosti za nevedeni parametar.

Kod većine ispitanica (48%) je od operacije prošlo 1 do 5 godina, kod 28,5% je prošlo 6-10 godina, kod 12,7% manje od 1 godine, a kod najmanjeg broja ispitanica (10,8%) je nakon oreativnog lečenja prošlo više od 10 godina.

U studiji *Sierle R. i sar.* distribucija pacijentkinja u odnosu na vreme proteklo nakon operacije je bila gotovo identična za kategorije od 1 do 5 i od 5 do 10 godina, dok je u kategoriji manje od 1 godine bilo 1% ispitanica, a u kategoriji više od 10 godina 20% ispitanica. (143)

5.3.2. Analiza vrste operacije malignog tumora dojke

Radikalne operacije malignog tumora dojke su u našem istraživanju bile znatno češće u odnosu na poštredne (62,7% vs 37,3%).

Ovi podaci se podudaraju sa podacima iz većine studija iz literature, (107,135,143,144) dok je u pojedinim studijama procenat radikalnih operacija znatno manji. (140)

Veća učestalost radikalnih operacija je bila i očekivana, kada se uzme u obzir da smo kao kriterijum za uključenje uzeli pacijentkinje kojima je rađena disekcija aksilarnih limfnih žlezda i koje su imale verifikovan SLER. U nekim studijama mastektomija se smatra riziko faktorom za nastanak SLER.

5.3.3. Analiza strane operacije/ limfedema ruke

Većini ispitanica u našem istraživanju (61,8%) je rađena operacija desne dojke. Kod svih ispitanica se na strani operisane dojke razvio i SLER, i kod svih ispitanica je desna ruka bila dominantna. Prema podacima iz literature, incidencija desne i leve strane je gotovo identična,

(107,132,136,138,140,146) osim u studiji *Randher S. i sar.* u kojoj je kod 76% ispitanica rađena desnostrana operacija. (141) Češća pojava maligne bolesti u desnoj dojci u navedenoj studiji, kao i u našem istraživanju, se može smatrati slučajnim nalazom.

5.3.4. Analiza patohistološkog nalaza tumora

Posmatrajući PH nalaz, najčešće je bio zastupljen duktalni invazivni karcinom (73,5%), potom lobularni invazivni karcinom (9,8%), a znatno ređe (< 4%) ostali histološki tipovi invazivnih tumora. Ovakav nalaz je u skladu sa literaturnim podacima, prema kojima je duktalni invazivni karcinom najčešći tip raka dojke koji čini ukupno 65-80% svih karcinoma dojke, a lobularni invazivni karcinom je na drugom mestu po učestalosti i na njega otpada 5-15% od svih karcinoma dojke. (147,148)

5.3.5. Analiza stadijuma tumora

Najčešći stadijum tumora u našem istraživanju bio je T1 (36,3%), potom T2 (33,3%) i T3 (28,4%), što je bilo slično literaturnim podacima. (138,141)

5.3.6. Analiza broja odstranjenih limfnih žlezda

Prosečan broj odstranjenih limfnih žlezda iznosio je 14,18 (opseg 3-42). Prema podacima iz literature, prosečan broj izvađenih limfnih žlezda kod pacijentkinja sa SLER kretao se od 10 do 15. (136,137,142) U izveštajima iz kanadskim studija, prosečan broj odstranjenih limfnih žlezda je 10, dok izveštaji iz SAD-a i Europe često objavljuju da je broj izvađenih limfnih žlezda 15 ili veći. (131) Većina studija pokazuje da broj diseciranih limfnih žlezda korelira sa rizikom razvoja SLER. (45, 47, 48, 55-58)

5.3.7. Analiza broja pozitivnih limfnih žlezda

Pozitivan nodalni status je imalo 46,1% ispitanica. Prosečan broj pozitivnih limfnih žlezda iznosio je 2,91 (opseg 0-34). I ovi rezultati ne odstupaju od rezultata drugih studija, prema

kojima je nodalni status bio pozitivan kod 38% do 60% ispitanica, a prosečan broj pozitivnih limfnih žlezda 3,4. (132,136,141)

5.3.8. Analiza vrste onkološke terapije

HT je primalo 76,5% ispitanica, RT 73,5%, a hormonsku terapiju 68,6% ispitanica. Prema podacima iz literature, broj pacijentkinja koji je primao HT i RT se kretao od 66-90%, što je u skladu sa našim rezultatima. (107,108,136- 138,140-143) U studiji *Andersen L. i sar.* postotak je bio znatno manji (HT 35,7%;RT 54,8%;hormonska terapija 28,6%). (142)

5.3.9. Analiza dužine trajanja SLER

Prosečna dužina trajanja SLER iznosila je 39,86 meseci (0,5-185 meseci). Rezultat u literaturi za ovaj parametar su gotovo identičnih vrednosti. (135,136,138,140,144)

5.3.10. Analiza vremena proteklog od operacije do pojave SLER

Prosečno vreme proteklo od operacije do pojave SLER iznosilo je 18,27 meseci (0-147 meseci), što je u skladu sa podatkom da se SLER najčešće javlja 18-24 meseca nakon lečenja karcinoma dojke. (107)

Kao i za vreme proteklo od operacije, dužina trajanja SLER i vreme proteklo od operacije do pojave SLER karakterišu se velikim standardnim devijacijama i velikim opsegom vrednosti, što je u skladu sa činjenicom da SLER može da se javi neposredno nakon operacije ili nekoliko desetina godina kasnije (u našem radu i više od 12 godina kasnije).

5.3.11. Analiza postojanja ranijih infekcija

Raniju infekciju ruke je navelo 11,7% ispitanica. Podaci iz literature za ovaj parametar su različiti i kreću se od 4,25% do 48%. (15,108,133,135,141,144)

5.3.12. Analiza postojanja ranijih tretmana za SLER.

Ranije tretmane za SLER je navelo 45,1% ispitanica, od toga je 22,5% provodilo KDFT, a 22,5% pojedine komponente KDFT, osim bandažiranja. Presoterapiju nije imala ni jedna ispitanica. U ranije navedenoj studiji *Dayes IS i sar.* broj ispitanica koji je imao raniji tretman za SLER je bio 28,2%. (131)

5.3.13. Analiza simptoma u zahvaćenoj ruci

Najčešći simptom koji je prijavilo 69,6% ispitanica u našem istraživanju bio je bol. Osećaj „trnjenja“ je bio prisutan kod 41,2% ispitanica, osećaj „težine“ kod 25,5% ispitanica, dok je ostale simptome prijavilo manje od 10% ispitanica. Značajno veći broj ispitanica u grupi II je prijavilo osećaj „slabosti i nemoći“ u poređenju sa ispitanicama u grupi I, a u pogledu ostalih simptoma nije bilo značajnijih razlika između dve ispitivane grupe.

Prema mnogim autorima najčešći simptom koji navodi više od 50% pacijentkinja sa SLER je osećaj težine u zahvaćenoj ruci, dok je bol znatno ređi. (9,13,141)

U studiji koja je obuhvatila 250 ispitanica, najčešći simptomi koje su prijavile pacijentkinje sa SLER su bili : otok ruke (100%), osećaj težine (71,4%), osećaj zatezanja (71,4%), osećaj čvrstoće (69%), bol (61,9%), trnjenje (59,5%), ograničene pokrete (57,1%), osećaj slabosti (52,4%), ukočenost u zahvaćenoj ruku (42,9%), povišenu temperaturu ruke (19%). (149)

5.3.14. Analiza pridruženih bolesti

U momentu ispitivanja, 29,4% ispitanica je navelo da ima neki od komorbiditeta. U literaturi je nađen gotovo identičan rezultat za ovaj parametar. (136) Od navedenih pridruženih bolesti, najčešće je bila prisutna hipertenzija (42,2%), potom oboljenja štitaste žlezde (22,5%) i druga oboljenja kardiovaskularnog sistema (13,7%), dok su ostala oboljenja bila prisutna kod manje od 10% ispitanica.

Podatak iz literature navodi postojanje hipertenzije kod 43,6% ispitanica sa SLER, drugih kardiovaskularnih oboljenja kod 20,5% ispitanica, a diabetes mellitus-a kod 12,8% ispitanica. (15)

U našem istraživanju ispitanice u grupi I su imale nešto češće osteopozu u odnosu na grupu II, a u pogledu ostalih pridruženih bolesti dve ispitivane grupe su bile bez značajnijih razlika.

5.3.15. Analiza BMI

Prosečna vrednost BMI u našem istraživanju je bila 28,6 kg/cm², što je u skladu sa literaturnim podacima, gdje se vrednost BMI kod pacijentkinja sa SLER kretala od 26,6 do 30,4kg/cm². (15,136,137,139,140,144,150)

Prekomernu telesnu masu (kategorije predgojazni i gojazni) je imalo 77,5% ispitanica. Ovo je značajno, kada se uzme u obzir da je prekomerna telesna masa loš prognostički faktor u odgovoru na terapiju SLER. (24,117)

5.3.16. Analiza dužine nošenja kompresivne bandaže

Komplijansa nošenja bandaže u našem istraživanju, tokom inicijalne faze tretmana, merena je putem tzv. “dnevnika bandaže” i izražena kao ukupan broj sati tokom kojih su pacijentkinje nosile bandažu. Prosečna dužina nošenja bandaže u ukupnom uzorku iznosila je 199,60 sati (57–471 sat). Ukoliko se taj broj sati podeli sa ukupnim brojem terapijskih dana (uključujući i dane vikenda) dobije se da je prosečno nošenje bandaže iznosilo 9,5 sati dnevno, tj. 39,6% ili 41,3% od ukupnog, preporučenog vremena (23 sata, odnosno 24 sata tokom vikenda).

U radu *Forner-Cordero I. i sar.* nošenje bandaže manje od 60% preporučenog vremena se smatralo lošom komplijansom, a više od 90% preporučenog vremena dobrom komplijansom. (151).

Mondry TE. i sar. su ocenjivali komplijansu na skali od 0 do 100% za svaki pojedinačni dan tretmana, pri čemu je svaka od četiri komponente KDFT ocenjena sa 25%. Na osnovu proseka dnevnih ocena dobijeni su rezultati za 7 dana lečenja. (152)

Ispitanice iz grupe I u našem istraživanju su značajno duže nosile bandažu u odnosu na one iz grupe II. Ovo je važan rezultat, kada se zna da je komplijansa nošenja bandaže značajan nezavisni prediktor uspeha kompleksne dekongestivne terapije, ne samo tokom inicijalne faze, već i tokom faze održavanja. (151,153)

5.3.17. Analiza dužine nošenja rukava, nege kože, samodrenaže i kineziterapije tokom faze održavanja

Na kontrolnom pregledu, 99,0% ispitanica je navelo da je provodilo negu kože, 92,2% je nosilo elastični rukav, 44,1% je redovno provodilo samodrenaže, a 75,5% je svakodnevno radilo

naučene vežbe. U pogledu navedenih karakteristika nije bilo značajne razlike između dve ispitivane grupe.

Fife CE i sar. su, nakon 12-nedeljnog terapijskog protokola koji je uključivao primenu presoterapije u kućnim uslovima izvestili da je 94% pacijenata poštovalo principe nege kože, 78% je svakodnevno nosilo elastični rukav, 72% je prijavilo svakodnevno vežbanje, a 67% pacijenata je provodilo svakodnevno ili skoro svakodnevno samodrenaže. (137)

U studiji *Vignes S. i sar.* tokom faze održavanja, preporučeno je svakodnevno nošenje elastičnog rukva, najmanje tri bandaže sedmično i 1 do 3 samodrenaže sedmično. Nakon 12 meseci, 66% pacijentkinja je provodilo samodrenaže jednom do tri puta sedmično, 70% je nosilo bandażu tri puta sedmično i 89% je nosilo elastično-kompresivni rukav. Rizik od povećanja SLER tokom faze održavanja je bio veći od 50% za ispitanice koje nisu aplikovale bandażu, niti nosile elastični rukav, u odnosu na one koji su koristile ove metode. (153) Nekomplijansa nošenja kompresivne bandaže tokom noći i elastičnog rukava tokom dana su identifikovani kao nezavisni faktori rizika za povećanje SLER tokom faze održavanja, dok nekomplijansa za provođenje samodrenaže nije identifikovana kao faktor rizika. (153-155)

Ko DS. i sar. su izvestili da je aderenza pacijenata sa kompresijom i dekonjestivnim vežbama korelirala sa boljim rezultatima lečenja. (156)

5.4. Analiza efikasnosti KDFT

KDFT je trenutni standardni terapijski pristup za tretman SLER i njena efikasnost je dokazana u brojnim studijama. (125,133,135,141,144,150,152,156,157)

U jednoj od najstarijih, ali i najvećih studija, koja je obuhvatila 299 pacijenata (146 sa SLER) nađeno je da je prosečno smanjenje obima gornjeg ekstremiteta nakon provedene KDFT bilo 59,1%. Dužina terapije u ovoj studiji je bila u proseku od 15,7 terapijskih dana sa merenjem obima na početku i na kraju intenzivne faze, kao i tokom perioda praćenja za 6 i 12 meseci. Pacijenti koji su bili komplijantni tokom faze održavanja zadržali su 90% od početnog, inicijalnog smanjenja, dok su nekomplijantni pacijenti zadržali u proseku 33% od početne redukcije volumena. (156)

Efikasnost KDFT na veličinu otoka je navedena i u drugim, manjim, opservacionim retrospektivnim i prospektivnim studijama sa brojem pacijentkinja koji se kretao od 20 do 138, brojem sesija tretmana koji je varirao od 3 do 26 dana, različitim rasporedom terapija, od svaki

dan do 2 ili 3x sedmično tokom 12 sedmica, različitim periodom praćenja, od neposredno nakon tretmana do godinu dana i procentom smanjenja volumena ili obima od 15% do 75% nakon intenzivne faze i 8% do 38% tokom faze održavanja. (60,125,133,135,141,144,150,152,157)

Prosečno smanjenje SLER u KDFT grupi u našoj studiji je bilo $63,7 \pm 28,6$ % nakon inicijalne faze tretmana, a na kontrolnom pregledu $40,0 \pm 40,7$ % u odnosu na mere pre terapije, što je u skladu sa rezultatima studija iz literature i može se smatrati dobrim rezultatom.

Na kontrolnom pregledu nakon 3 meseca, 23,5% iz grupe I i 10 ispitanica (19,6%) iz grupe II je održalo stepen smanjenja postignut tokom inicijalne faze, 66,7% iz obe grupe nije održalo postignuti stepen smanjenja, a 5 ispitanica (9,8%) iz grupe I i 7 (13,7%) ispitanica iz grupe II je imalo pogoršanje otoka u odnosu na mere pre terapije.

U studiji *Vignes S. i sar.* nakon 6 meseci terapije održavanja, volumen SLER se povećao za više od 10% u odnosu na merenja na kraju intenzivne faze kod 51% ispitanica, ostao stabilan (± 10 %) kod 25 % ispitanica, a smanjen kod 29% ispitanica. Nakon 12 meseci, kod 52% pacijentkinja volumen SLER je porastao iznad 10% od vrednosti na kraju intenzivne faze KDFT, ostao stabilan kod 20% pacijentkinja i smanjen kod 28% pacijentkinja. (153)

Tokom faze održavanja najmanje 3 bandaže sedmično su se preporučivale, a neuspeh tretmana je bio definisan kao povećanje volumena SLER ≥ 50 % od ukupnog smanjenja dobijenog tokom intenzivne faze. Rizik od neuspeha terapije održavanja nakon intenzivne faze KDFT bio je povezan sa pacijentovim karakteristikama pri uključivanju u terapiju (mlađa životna dob, veća telesna masa i BMI), kao i sa nošenjem elastičnog rukava tokom dana i bandaže tokom noći. (153,154)

KDFT je prepoznata i kao terapija izbora od strane Međunarodnog udruženja limfologa (*International Society of Lymphology- ISL*), Nacionalne mreže za limfedem (*The National Lymphedema Network- NLN*), Udruženja limfologa Severne Amerike (*The Lymphology Association of North America -LANA*), Američke radne grupe za limfedem (*The American Lymphedema Framework Project -ALFP*), Severnoameričke asocijacije za edukaciju iz oblasti limfedema (*The North American Lymphedema Education Association-NALEA*), kao i Američkog venoznog foruma (*American Venous Forum- AVF*). (14,158)

Dok je nivo preporuka i dokaza o efikasnosti KDFT kao kombinovanog postupka lečenja SLER značajan, uticaj pojedinih komponenti ovog sveobuhvatnog programa i dalje ostaje ograničen

zbog nedostatka prospektivnih randomiziranih studija koje evaluiraju efikasnost pojedinih komponenti KDFT.

Relativni doprinos MLD u tretmanu SLER nakon lečenja raka dojke procenjivan je u sistematskom pregledu iz 2015.godine i zaključeno je da je MLD sigurna, da se dobro podnosi i da može biti korisna kada se doda kompresivnoj bandaži za smanjenje otoka, naročito kod blagog do umerenog SLER, kao i za smanjenje bola i težine u ruci. Efikasnost je kontradiktorna za obim pokreta i funkciju ruke, a neubedljiva za kvalitet života. (158)

Sve studije uključene u ovaj pregled su koristile neku intervenciju kompresije zajedno sa MLD, i nijedno istraživanje nije merilo samo MLD, iako postoje dokazi iz anketa praktičara da se MLD često daje kao samostalna metoda. (159)

Kompresivna terapija ima veliku primenu u fazi održavanje i jednogodišnje praćenje pokazuje da, jednom kada je otok smanjen, ispitanici mogu održati postignuto smanjenje redovnim nošenjem rukava. (158)

Uticaj različitih tipova vežbi na limfedem i pridružene simptome u zahvaćenom ekstremitetu nakon lečenja raka, kao i efikasnost nošenja kompresije tokom vežbi analizirani su u sistematskom pregledu i meta analizi iz 2016. godine koja je obuhvatila 25 studija. (159)

Rezultati ovog sistematskog pregleda i meta analize pokazuju da vežbanje koje se izvodi u dozama i intenzitetu koje se preporučuje nakon kancera ne dovodi do pogoršanja limfedema i pridruženih simptoma, a može biti efikasno za osobe sa limfedemom nakon lečenja raka u smanjenju postoperativnog bola, poboljšanju obima pokreta, funkcije, zdravlja, kvaliteta života i produženju potencijalnog preživljavanja.

Međutim, rezultati ovog pregleda i meta-analize pokazuju i da nema dovoljno dokaza koji bi mogli podupreti ili opovrgnuti trenutne kliničke preporuku za korišćenje kompresije tokom vežbanja. Zbog širokog raspona efekata koji mogu nastati korišćenjem kompresije za vreme vežbanja, preporuku o nošenju kompresije treba primeniti na individualnoj osnovi, uzimajući u obzir stabilnost limfedema, klimatske uslove i stav pacijenta. (159)

U sistematskom pregledu literature koja je obuhvatila 26 studija objavljenih u periodu od 2004 do 2011. godine, o efikasnosti KDFT, objavljeno je da su KDFT, kao kombinacija procedura, i MLD i kompresivna bandaža, kao pojedine komponente, efikasne u smanjenju limfedema. (155)

Kontradiktorni rezultati u raznim studijama su delom zbog razlike u studijskim protokolima sa različitim/malim brojem pacijenata, različitim definicijama i načinu merenju SLER,

nekonzistentnim terapijskim protokolima (tehnikе MLD, trajanje pojedinih sesija MLD, vrsta kompresivne terapije, uključivanje ili neuključivanje kineziterapijskog programa, ukupno trajanje KDFT različitog vremena praćenja). (155)

5.5. Analiza efikasnosti KDFT u odnosu na KDFT sa presoterapijom

5.5.1. Analiza efikasnosti na veličinu SLER

U pogledu veličine otoka pre terapije, obe ispitivane grupe su bile homogene, tj. nije bilo značajne razlike u veličini otoka pre terapije između grupa.

Rezultati našeg istraživanja su pokazali da su nakon intenzivne faze lečenja, oba terapijska protokola (KDFT/ KDFT+ presoterapija) efikasna u smanjenju veličine SLER i da nije bilo značajnih razlika u stepenu smanjenja SLER između ispitivanih grupa (63,7% u grupi I i 63,8% u grupi II).

Na kontrolnom pregledu, nakon 3 meseca, detektovano je značajno povećanje SLER u obe grupe u odnosu na stanje nakon terapije, ali je veličina SLER i dalje bila manja u odnosu na stanje pre terapije.

Iako na kontrolnom pregledu nije bilo statistički značajne razlike u stepenu smanjenja otoka između grupa ($p=0,3$), u odnosu na stanje pre terapije, procenat smanjenja koji se održao je bio nešto veći u KDFT grupi (40,0% u odnosu na 31,8%).

Efikasnost pneumatske kompresije je, prema literaturnim podacima, kontradiktorna, a vrednosti optimalnog pritiska, dužina i frekvencija presoterapijskih sesija neusaglašene. (41,69,86,92,108,136,137)

U pregledu literature je nađeno nekoliko randomizovanih studija koje su procenjivale primenu presoterapije u tretmanu SLER. (107,108,136,161-164)

Dini D. i sar. su ispitivali efikasnost presoterapije kod pacijentkinja sa postmastektomnim limfedemom u odnosu na one bez tretmana. Studija je počela sa 80 pacijentkinja randomizovanih u 2 grupe, a završena sa 35 pacijentkinja u kontrolnoj i 32 u tretiranoj grupi. Pacijentkinje u tretiranoj grupi su imale 2- nedeljni ciklus intermitentne pneumatske kompresije, 5 sesija nedeljno, sa trajanjem svake sesije 2 sata, nakon čega je sledila pauza u trajanju od 5 nedelja, a zatim još 2 - nedeljni terapijski ciklus. Kontrolna grupa je bila bez terapije. Iako je srednje smanjenje obima ruke u tretiranoj grupi bilo skoro 4 puta veće nego u kontrolnoj (1,9cm/0,5cm),

post-testna razlika između 2 grupe nije dostigla statističku značajnost ($p=0,08$), verovatno zbog malog uzorka i velike varijacije u veličini otoka između grupa pre terapije (16,1cm/14,6cm) (nivo II dokaza). (161)

Szuba A. i sar. Szuba su poredili efikasnost KDFT same i u kombinaciji sa presoterapijom u inicijalnoj i u fazi održavanja. U inicijalnoj fazi KDFT studija je obuhvatila 23 pacijentkinje sa prethodno netretiranim SLER nakon lečenja raka dojke, koje su randomizovane u 2 grupe (KDFT/ KDFT +presoterapija pritiska 40-50mmHg i trajanja 30 minuta/dan). Oba protokola su trajala 10 dana, sa praćenjem još 30 dana. Rezultat ove studije je da su oba terapijska protokola efikasna, ali je statistički značajnije smanjenje volumena bilo u grupi sa presoterapijom neposredno nakon inicijalne faze tretmana (45,3% vs 26%, $p < 0.05$). Nakon 30 dana praćenja prosečno smanjenje volumena je bilo 30.3% u I i 27.1% u II grupi. Ovo nije bilo statistički značajno u odnosu na dan 10. (108)

Drugi deo studije je obuhvatio 27 pacijentkinja sa stabilnim SLER, randomizovanih u 2 grupe (samodrenaža i kompresivni rukav/ presoterapija, 60 minuta dnevno). Ovaj deo studije je procenjivao efikasnost presoterapije tokom 6-12 meseci tj.faze održavanja. Veće smanjenje volumena je bilo kod pacijenata koji su provodili presoterapiju. (108)

Iako u našem radu nismo dobili veće smanjenje limfedema u grupi koja je imala presoterapiju, prosečni procenat smanjenja SLER je u obe grupe bio veći u odnosu na prethodnu studiju i nakon inicijalne faze tretmana (63,7% u grupi I i 63,8 u grupi II), i na kontrolnom pregledu (40,0% u grupi I i 31,8% u grupi II).

Razlog za navedeni rezultat bi mogao biti duže trajanje terapijskog protokola u našoj studiji, kao i strožiji kriterijum za uključenje u pogledu veličine otoka u studiji *Szube A. i sar.* (razlika u volumenu između zahvaćene i zdrave ruke veća od 20%)(108). Pacijentkinje iz ove studije su imale veći otok u odnosu na naše i bile su starije životne dobi, pa se pretpostavlja da je to moglo da utiče na lošiji terapijski odgovor u obe grupe u odnosu na naše istraživanje.

Szolonky G. i sar. su poredili pacijentkinje koje su tretirane samo kompleksnom dekonjestivnom terapijom (n-13) sa pacijentkinjama koje su pored KDFT imale i presoterapiju (n-14), u trajanju od 30 minuta, pri maksimalnom pritisku 50mmHg. Efikasnost je procenjivana neposredno nakon terapije i na kontrolnim pregledima nakon 1 i 2 meseca.

Iako je smanjenje limfedema bilo statistički značajno u obe grupe, u grupi koja je imala presoterapiju smanjenje edema je bilo veće u svakoj vremenskoj tački. Zaključak ove studije je

da presoterapija djeluje sinergistički sa manuelnom limfnom drenažom u tretmanu limfedema. (nivo II dokaza). (161)

Stepen smanjenja limfedema u navedenoj studiji ne možemo porediti sa našim zbog različite formule koju su koristili za stepen smanjenja. I u ovoj studiji terapijski protokol je trajao 2 sedmice, a broj pacijentkinja je bio manji u odnosu naše istraživanje.

U obe navedene studije vrednosti pritiska su bile nešto veće (50mmHg) u odnosu na naše (40mmHg), što je moglo na utiče na veći stepen redukcije edema u grupi koja je primala presoterapiju.

U istraživanju koje je procenjivalo odnos veličine pritiska i stepena redukcije otoka kod pacijenata sa hroničnim venskim edemom donjih eksteremiteta nađeno je da su veći pritisci povezani sa većim stepenom smanjenja volumena edema. Volumen edema je najefektivnije redukovan pri najvišem pritisku od 40mmHg i primeni negraduisane, neprekidne pneumatske kompresije i pri pritisku 60mmHg i primeni intermitentne pneumatske kompresije. (164)

Studije o efikasnosti različitih visina pritisaka na stepen smanjenja SLER nakon raka dojke u literaturi nisu nađene.

U pregledu literature o kompresivnoj terapiji kod oboljenja venskog i limfnog sistema nađeno je da su visine pritisaka, koje su se pokazali efikasnim, pri primeni različitih kompresivnih uređaja, bile u rasponu od 5 do 10 mmHg, do preko 120 mmHg. (92)

Pritisak unutar normalnog limfnog suda u koži je u rasponu od 4 do 8 mmHg, dok je pritisak u edematoznim limfaticima i tkivu od 15 do 18mmHg. (92)

Smatra se da tokom primene presoterapije dolazi do rasipanja pritiska u tkivu i sile, kao što su otpornost tkiva i krvni pritisak, treba uzeti u obzir. Ove sile ukazuju da postoji direktna veza između nivoa pritiska potrebnog za unos tečnosti i nivoa otpora tkiva koji to omogućava. Uznapredovale stadijume limfedema karakteriše intersticijalna fibroza, koja dovodi do većeg otpora tkiva. Dakle, nivoe pritiska treba postaviti uzimajući u obzir otpor tkiva, ali i relativno osetljivu prirodu površinskih limfatika i nastojati da se ne uzrokuje njihovo oštećenje. (165)

Takođe, studije koje su koristile višekomorne rukave su pokazale da zbog mehaničkih interakcija (napetost materijala rukava, rigidnost zidova) pritisak koji se razvija unutar rukava može biti veći čak 80% od očitavanja manometra aparata, što može dovesti do štetnog efekta na limfnu cirkulaciju i otežati lečenje. To indukuje upotrebu puno nižih pritisaka od onih koji se koriste u kliničkoj praksi. (139)

Ne postoji konsenzus o standardnom pritisku tokom primene presoterapije. Preporučuje se primena pritiska u rasponu 30-60mmHg (nivo I do III dokaza). (92,165)

Neprekidan pritisak od 60 do 70 mmHg je predložen kao maksimalna gornja granica za sprečavanje oštećenja limfnih sudova. (92,165), dok se u ranijim izveštajima navodi da oštećenja limfnih sudova mogu nastati već pri pritisku koji je veći od 40mmHg. (166)

Zbog svega navedenog, aplikovani pritisak u našem istraživanju nije bio veći od 40mmHg.

U prospektivnoj studiji *Johansson K. i sar.* koja je obuhvatila 28 pacijentkinja sa SLER nakon operativnog lečenja raka dojke sa disekcijom aksile, poređena je efikasnost MLD i sekvencijalne pneumatske kompresije (pri pritisku 40-60 mmHg, 2 sata dnevno) tokom 2 sedmice. Rezultat ove studije je da su obe terapije pojedinačno efikasne u smanjenju veličine SLER. Iako je veće smanjenje nađeno u grupi koja je provodila MLD (15% vs 7%) razlika između grupa nije bila statistički značajna. (162)

I pored toga što je trajanje presoterapije u ovoj studiji je bilo 4x veće u odnosu na naše istraživanje, nije dobijen bolji terapijski odgovor u odnosu na MLD.

Kao ni za visinu pritiska, ne postoji konsenzus za dužinu trajanja i frekvenciju primene presoterapije. (92,165)

U randomizovanoj kliničkoj studiji koja je obuhvatila 112 pacijentkinja sa SLER nakon lečenja raka dojke poređena su dva terapijska protokola: KDFT i modifikovana KDFT u kombinaciji sa pneumatskom kompresijom (pritisak 40 mm Hg, trajanje 30 minuta), 5 dana sedmično, tokom 10-15 dana. Faza održavanja se sastojala od nošenja kompresivnog rukava (klase III) tokom dana i bandažiranja noću, nege kože, korektivnih vežbi, i samomasaža 1-2 puta dnevno. Limfedem je definisan kao razlika u volumenu između zahvaćene i kontralateralne ruke veća od 10%.

Meren je stepen smanjenja SLER i intenzitet subjektivnih simptoma pre terapije, nakon terapije i na kontroli nakon 3 meseca. Rezultati su pokazali da su nakon intenzivne faze lečenja, obe metode efikasne za smanjenje volumena ekstremiteta, ali je KDFT efikasnija (43,1% u odnosu na 37,5%). Iako tokom faze održavanja nije bilo statistički značajne razlike između dve grupe, procenat smanjenja je bio veći u KDFT grupi (16,9% u odnosu na 7,9%) nakon 3 meseca praćenja. (136)

U odnosu na druge studije iz literature, ova studija je imala veći broj ispitanica.

Ova studija je po mnogim karakteristikama bila slična našem istraživanju (sličan dizajn studije, veličina uzorka, identični parametri primenjene presoterapije i period praćenja) i identični rezultati nakon 3 meseca praćenja.

Međutim, MLD u KDFT grupi je trajala duplo duže u odnosu na drugu grupu, što je moglo da utiče na bolji terapijski odgovor u KDFT grupi nakon inicijalne faze tretmana. Takođe, u studiji nije bio jasno definisan broj terapijskih dana (10-15), pa ne znamo da li su se grupe razlikovale i u pogledu ove karakteristike.

U našem istraživanju su obe grupe imale identičan KDFT protokol, a razlikovale su se samo u pogledu presoterapije, kao i identičan broj terapijskih dana.

Još jedna studija koja je po dizajnu i dobijenim rezultatima bila slična našem istraživanju, je kontrolisana klinička studija *Uzkeser H. i sar.* (163) Ova studija je obuhvatila 31 pacijentkinju sa SLER nakon mastektomije, koje su bile podeljene u dve grupe: KDFT grupu i KDFT u kombinaciji sa presoterapijom (pritisak 40mm Hg, trajanje sesije 45 minuta). Obe grupe su tretirane 5x sedmično tokom 3 sedmice. Veličina SLER je procenjivana na osnovu merenja obima i volumena ekstremiteta, kao i dermalne debljine merene ultrazvukom. Sva merenja su vršena pre terapije, posle terapije i mesec dana nakon završene terapije (7 sedmica). Uočene su značajne razlike u stepenu smanjenja SLER u obe grupe, upoređujući ih pre i posle terapije, kao i pre terapije i na kontrolnom pregledu. Međutim, nije uočena značajna razlika između dve grupe u odnosu na gore navedene parametre. (163)

Ni jedna od navedenih studija iz literature koje su poredile efikasnost KDFT same i u kombinaciji sa presoterapijom, nije merila vreme nošenja bandaže tokom intenzivne faze tretmana, kao što je rađeno u našem istraživanju.

Pacijentkinje iz KDFT grupe su izrazile veći stepen tolerancije za nošenje kompresivne bandaže. Pretpostavlja se da je duže nošenje bandaže kod ovih ispitanica, moglo uticati na stepen smanjenja SLER u KDFT grupi u našem istraživanju.

Sve studije iz literature procenjuju efikasnost pojedinih terapijskih protokola na smanjenje limfedema, mereći obim (volumen) ruke. (107,108,125,136,138,153,154,156,160)

Neke od studija, pored smanjenja obima (volumena) ruke, procenjuju i efikasnost na nivo bola i stepen subjektivnih tegoba, (136,152,161-163,167) obim pokreta, (107,108,162) funkciju ruke, (132) i kvalitet života koristeći različite upitnike. (138,144,167)

Studije koje procenjuju efikasnost pojedinih terapijskih protokola na veličinu otoka, subjektivne tegobe, funkciju ruke i kvalitet života, istovremeno, su retke.

5.5.2. Analiza efikasnosti na obim pokreta

Analizirajući obime pokreta pre terapije, utvrđeno je da nije bilo statistički značajne razlike u vrednostima pokreta abdukcije, unutrašnje rotacije i ekstenzije, između grupa. Fleksija i spoljašnja rotacija su bile značajno bolje, tj. veće u grupi II ispitanica, ali to nije uticalo na terapijski odgovor.

Nije bilo razlike u efikasnosti na obim pokreta između grupa tokom vremena.

Značajno poboljšanje svih obima pokreta uočeno je u obe grupe neposredno nakon terapije, kao i na kontrolnom pregledu za fleksiju, abdukciju i unutrašnju rotaciju, dok za spoljašnju rotaciju i ekstenziju promene vrednosti na kontrolnom pregledu nisu bile statistički značajne.

Međutim, i pored nepostojanja statistički značajne razlike između merenja posle terapije i na kontroli, pacijentkinje iz obe grupe su na kontrolnom pregledu imale spoljašnju rotaciju skoro pune amplitude, sa nešto većim vrednostima u grupi II (prosečno 86,18 stepeni u grupi I i 89,41 stepen u grupi II).

Što se tiče ekstenzije, njena vrednost se na kontroli u grupi I i smanjila u odnosu na stanje posle terapije, dok je u grupi II dostigla maksimalnu vrednost od 50 stepeni. Iako navedene promene nisu bile statistički značajne, mogle bi imati klinički značaj.

Slične rezultate su dobili *Szuba A. i sar.* (108) U ovoj studiji je nađeno da su se svi obimi pokreta povećavali ravnomerno i nakon inicijalne faze i tokom faze održavanja, bez obzira na pripadnost grupi, ali da nije bilo statistički značajne razlike u promeni obima pokreta između stanja nakon terapije (10. dana) i kontrolnog pregleda (40. dana). Za razliku od naše studije kod koje su kod svih ispitanica analizirani obimi pokreta, u navedenoj studiji su analizirane samo pacijentkinje koje su u startu imale smanjen obim pokreta.

Moattari M. i sar. su zaključili da, KDFT uz presoterapiju, povećava obim pokreta fleksije, ekstenzije, abdukcije i spoljašnje rotacije u zglobu ramena, 4 i 8 sedmica nakon početka terapije. Najveće poboljšanje registrovano je za spoljašnju rotaciju, kao i u našem istraživanju. Međutim, ograničenje spoljašnje rotacije u zglobu ramena je bilo veće u poređenju sa drugim pokretima, što u našem istraživanju nije bio slučaj. (107)

Generalno, srednje vrednosti svih obima pokreta pre terapije, osim abdukcije, su bile veće u našem istraživanju. S obzirom da je srednja vrednost adukcije u ramenu kod bolesnika koji su učestvovali u ovom istraživanju pre početka intervencije bila blizu normalnog obima pokreta, a nakon terapije i na kontrolnom pregledu pune amplitude, analiza adukcije nije provedena. Iz istih razloga nismo analizirali adukciju ni u našem istraživanju. Autori su zaključili da je adukcija u zglobu ramena kod pacijentkinja sa SLER nakon raka dojke u poređenju sa drugim pokretima ramena manje zahvaćena. (107)

Međutim, u drugoj studiji *Moattari M. i sar.* (168) srednja vrednost fleksije, ekstenzije, abdukcije i spoljašnje rotacije se znatno povećala u intervencijskoj grupi (KDFT+presoterapija) i značajno smanjila u kontrolnoj (KDFT) grupi, a promene srednje vrednosti značajno su se razlikovale između 2 grupe.

U studiji *Johansson K. i sar.* pre randomizacije mereni su obimi pokreta u ramenima (fleksija, abdukcija, unutrašnja i spoljašnja rotacija) i fleksija u laktu, i nađeno je smanjenje pokretljivosti u oba ramena u odnosu na nezahvaćenu, suprotnu ruku u obe grupe. Nijedan od tretmana (ni MLD, ni presoterapija) nije promenio pokretljivost ruku posle terapije u odnosu na stanje pre terapije. (162) Važno je napomenuti da nijedan od terapijskih protokola u ovoj studiji nije uključivao primenu kineziterapije.

5.5.3. Analiza efikasnosti na DASH

U studiji preseka koja je obuhvatila 613 pacijentkinja nakon lečenja raka dojke, 127 pacijentkinja je prijavilo oštećenje funkcije gornjeg ekstremiteta. Među oštećenim funkcijama gornjeg ekstremiteta, najčešće je bila zahvaćena funkcija ramena (41,3%) i vrata (41,3%), zatim ih slede prsti (17,2%), lakat i zglobovi ručja (zajedno 14,2%). (169)

Upitnik nesposobnost ruke, ramena i šake (Disability of the Arm, Shoulder and Hand questionnaire –DASH) je pouzdan i validan instrument za merenje funkcije gornjeg ekstremiteta nakon operacije karcinoma dojke sa odličnim psihometrijskim osobinama.

U studiji preseka koja je obuhvatila 100 pacijentkinja nakon operacije karcinoma dojke sa disekcijom aksile, poređena je funkcija gornjeg ekstremiteta, merena DASH upitnikom, između pacijentkinja koje su imale SLER i onih bez SLER. Rezultat ove studije je da su vrednosti DASH značajno veće u grupi pacijentkinja sa SLER u odnosu na one bez SLER. U grupi pacijentkinja starijih od 65 godina nije bilo značajnih razlika između onih sa ili bez SLER.

Zaključak ove studije je da životna dob mlađa od 65 godina, BMI veći od 30, prisustvo komorbiditeta i radikalna mastektomija imaju uticaja na ograničenje funkcije gornjeg ekstremiteta povezanog sa SLER. (39)

Prosečna vrednost DASH kod pacijentkinja sa SLER u ovoj studiji iznosila je 36,59. Ova vrednost je slična prosečnoj vrednosti DASH dobijenoj u ukupnom uzorku u našem istraživanju. (34,8)

Analizirajući vrednosti DASH skora u obe grupe pre terapije, nije nađena statistički značajna razlika u vrednostima između ispitivanih grupa.

Takođe, iz naših rezultata možemo zaključiti da nije bilo značajne razlike u efikasnosti na funkciju gornjeg ekstremiteta (merenu DASH skorom) kod primene KDFT sa ili bez presoterapije, tj. oba terapijska protokola su bila efikasna u poboljšanju funkcije gornjeg ekstremiteta.

Prilikom poređenja DASH skora u uzastopnim merenjima, dobijene su statistički značajne razlike u DASH skoru pre terapije i posle terapije, kao i za poređenja posle terapije i na kontroli u obe grupe.

U studiji koja je obuhvatila 60 pacijentkinja sa SLER nakon mastektomije poređena su 2 terapijska protokola: KDFT i konvencionalni protokol, 5 puta sedmično, tokom 6 sedmica. Osim veličine otoka i nivoa bola, u ovoj studiji je procenjivana i funkcija gornjeg ekstremiteta merena DASH skorom pre terapije i nakon 4. i 6. sedmica lečenja. KDFT grupa je pokazala značajniji napredak u svim parametrima, uključujući i DASH skor. Srednje poboljšanje rezultata DASH u ovom istraživanju bilo je 175,9%. (170)

Prosečna vrednost DASH skora pre terapije u ovoj studiji iznosila je 32,6 u obe grupe, što ne odstupa značajnije od naših rezultata (34,8). Međutim, u navedenoj studiji su registrovana veća poboljšanja DASH skora u odnosu na naše istraživanje, te je prosečna vrednost DASH skora nakon terapije iznosila 5,0 u konvencionalnoj grupi i 5,1 u KDFT grupi, dok je u našem istraživanju prosečna vrednost DASH nakon terapije iznosila 26,4 u KDFT grupi i 21,1 u grupi II. Rezultat dobijen u navedenoj studiji bi mogao biti posledica duplo dužeg trajanja terapijskog protokola u odnosu na naše istraživanje.

Istraživanje *King M. i sar.* je uključilo 21 ispitanicu sa blagim do umerenim SLER nakon operacije raka dojke koje su bile randomizovane u dve grupe: I koja je nosila kompresivni rukav i II kojoj je aplikovana kompresivna bandaża tokom inicijalne faze dvonedeljnog KDFT protokola.

Osim promena u volumenu zahvaćenog ekstremiteta, sekundarni ishodi terapijskog odgovora su bili kontrola simptoma i funkcije gornjeg ekstremiteta, koja je procenjivana putem DASH upitnika. Merenja su vršena nakon 10 dana lečenja i nakon 3 meseca, a u odnosu na početno stanje. U poređenju sa vrednostim pre terapije, grupa koja je primala bandažu, je imala veće srednje povećanje DASH skora (tj. lošiji funkcionalni status) nakon 10 dana (20,9 vs 5) i nakon 3 meseca (18,4 vs 3,3). Ovo nije bilo statistički značajno, iako je rezultat DASH skora nakon 3 meseca težio da dosegne statističku značajnost. Za razliku od DASH skora, stepen redukcije volumena je bio veći u grupi koja je primala bandažu. (132)

Lošija vrednost DASH skora u grupi koja je primala bandažu dovodi do paradoksa između ishoda ove dve metode terapije i moguće objašnjenje je: veće smanjenje volumena- gori funkcionalni ishod. Moguće je da je veća "energija" bila uključena u redovnu primenu kompresivne bandaže u odnosu na rukav, što je moglo imati negativan uticaj na funkciju ruke, uprkos većem smanjenju volumena. (132)

U nama dostupnoj literaturi, nismo pronašli ni jednu studiju koje je procenjivala efikasnost presoterapije na funkciju gornjeg ekstremiteta, merenu DASH skorom.

5.5.4. Analiza efikasnosti na snagu stiska šake

Analizirajući snagu stiska šake, nije nađena statistički značajna razlika između grupa pre uključanja u terapijski protokol.

Poređenjem promena u snazi stiska šake tokom vremena, nije nađena statistički značajna razlika između dva terapijska protokola, što ukazuje na slične promene u snazi stiska šake tokom vremena u obe grupe.

Prilikom poređenja snage šake u uzastopnim merenjima, dobijene su statistički značajne razlike pre i posle terapije, kao i posle terapije i na kontroli u obe grupe.

Sagen A. i sar. su objavili da je smanjenje snage stiska šake 2,5 godine nakon operacije karcinoma dojke značajnije nakon disekcije aksile (11%), nego nakon bioposije sentinelnih limfnih žlezda (2%), u odnosu na početne vrednosti. Podaci o snazi stiska šake kod zdravih skandinavskih žena pokazuju da snaga opada s porastom životne dobi od 45 do 98 godina, a kada se uzmu u obzir visina i godine života, gubitak se procenjuje na 0,59 kg godišnje. Gubitak snage za $3,16 \pm 6.8$ kg nakon 2,5 godine koji je dobijen u ovoj studiji u grupi koja je imala disekciju aksile, predstavlja pad koji je gotovo 3 puta veći od gubitka snage kod zdravih skandinavskih

žena. Ovaj rezultat je bio i klinički značajan, jer je "klinički značajna razlika" u ovoj studiji definisana kao razlika u snazi stiska šake od 3.0 kg. (171).

Ako posmatramo naše rezultate, klinički značajno povećanje u snazi stiska šake registrovano je u obe grupe posle terapije, dok je na kontrolnom pregledu bilo prisutno samo kod ispitanica grupe II.

U pregledu literature je veoma mali broj studija koje ispituju uticaj pojedinih terapijskih protokola na snagu stiska šake kod pacijentkinja sa SLER nakon lečenja raka dojke.

Jedina studija koja je procenjivala efikasnost presoterapije je studija *Johansson K. i sar.* koja je poredila efikasnost MLD i presoterapije, pre i nakon 2 sedmice. Rezultat ove studije je da nije bilo značajnijih promena u snazi stiska šake tokom vremena za bilo koju od dve grupe, iako vrednosti snage stiska šake nakon terapije nisu prikazani (prikazana je samo vrednost snage stiska šake pre randomizacije). (162)

U studiji koja je ispitivala efikasnost vežbi sa otporom i KDFT kod pacijentkinja sa SLER nakon lečenja raka dojke je nađeno poboljšanje mišićne snage i funkcije ruke u grupi koja je pored KDFT imala i vežbe sa otporom. (172)

Važno je napomenuti da pri ispitivanju vrednosti snage stiska šake, osim normativa za datu populaciju, treba uzeti u obzir komorbiditete, nivo telesne aktivnosti, kao i to da li je ispitivana ruka dominantna ili ne, a kod pacijentkinja sa SLER i vrednost snage stiska šake pre operacije karcinoma dojke.

Pravilo od 10% koje koriste terapeuti koji tretiraju bolesnike sa povredama ruku navodi da dominantna ruka ima za 10% jači stisak od nedominantne ruke. Među američkim i grčkim dobrovoljcima to vredi za dešnjake, dok je za levoruke osobe snaga stiska šake jednaka u obe ruke, što može uticati na konačnu vrednost u kojoj se ocenjuje samo jedna ruka. (173)

5.5.5. Analiza efikasnosti na nivo bola

Analizom nivoa bola merenog pomoću VAS, pre terapije, nije nađena statistički značajna razlika između grupa.

Takođe, nije bilo značajne razlike između grupa u efikasnosti na smanjenje nivoa bola tokom vremena. U obe grupe pojedinačno, nađeno je i statistički i klinički značajno smanjenje nivoa bola nakon inicijalne faze terapije.

Iako je na kontrolnom pregledu uočen blagi porast vrednosti VAS u obe grupe u odnosu na stranje posle terapije (za 0,46cm u I i 0,10cm u II grupi), to nije bilo ni statistički, ni klinički značajno.

Minimalna klinički značajna razlika je najmanja razlika u vrednosti skora na skali koju pacijent doživljava kao korisnu i za VAS skalu ona iznosi 1,4cm kod bolesnika lečenih zbog oboljenja rotatorne manžetne zgloba ramena. (174)

Bird SB. i sar. su izvestili da klinički značajna razlika, kod pacijenata sa povredama ekstremiteta, u grupi čiji je VAS manji od 3,0 cm, iznosi $1,3 \pm 1,4$ cm, u grupi čiji je VAS od 3,4 do 6,6 cm iznosi $1,7 \pm 1,0$ cm, a u grupi čiji je VAS 6,7 ili veći $2,8 \pm 2,1$ cm. Ovo ukazuje da pacijenti s većim novooom bola zahtevaju veću promenu vrednosti VAS da bi ostvarili klinički značajno ublažavanje bola. (175)

Naši rezultati su u skladu sa rezultatima iz literature. (136,161-163)

U studiji *Uzkeser H. i sar.* dobijen je isti rezultat, osim što na kontrolnom merenju, mesec dana nakon završene terapije, nije došlo do povećanja nivoa bola u odnosu na stanje nakon terapije, već su vrednosti VAS bile iste ili nešto manje. (163) Ranija kontrola u ovom istraživanju (nakon mesec dana) u odnosu na naše bi mogla uticati da je nivo bola smanjen ili održan u odnosu na stanje nakon terapije.

Szolonky G. i sar. su merili subjektivne simptome (osećaj težine, napetosti i bola) i njihove efekte na povezane aktivnosti. Oba terapijske modalitete (i KDFT i KDFT + presoterapija) su znatno ublažili simptome nakon terapije, ali nije bilo značajne razlike između grupa u bilo kojoj vremenskoj tački. I ovde je, za razliku od naše studije, tokom vremena praćenja, postojao trend poboljšanja subjektivnih simptoma u obe grupe, ali to nije bilo statistički značajano. Vreme praćenja u ovoj studiji je bilo nakon 1 i 2 meseca. (161)

U studiji *Johansson K. i sar.* pored nivoa bola mereni su i osećaj težine, napetosti i parestezije. Iako je samo u grupi koja je provodila MLD, pokazano smanjenje osećaja napetosti i težine, nije bilo značajne razlike između dve grupe (MLD/ presoterapija) u subjektivnim simptomima, uključujući i nivo bola. (162)

Haghihat S. i sar. su objavili da je smanjenje subjektivnih simptoma (bol, osećaj težine i parestezije) bilo značajno u obe grupe (KDFT/KDFT+presoterapija), uz veće smanjenje osećaja težine u KDFT grupi nakon inicijalne faze terapije, dok nije bilo značajne razlike u smanjenju intenziteta ostalih simptoma između dve grupe (bol i parestezija). (136)

Pre uključanja u terapiju, 31 ispitanica (30,4%) je bila bez simptoma bola, posle intenzivne faze terapije 41 (40,2%), a na kontrolnom pregledu nakon 3 meseca, 48 ispitanica (47,1%).

U studiji *Mondry TE. i sar.* 54% ispitanica na kraju istraživanja (nakon 12 meseci) je bilo bez bola. Generalno je nivo bola u ovoj studiji bio niži nego u našem istraživanju. Medijana skora nivoa bola je bila neznatna, s početkom od 0,3 cm, varirajući malo tokom vremena i završavajući se na nula nakon 12 meseci. Međutim, gornja granica nivoa bola je počinjala na oko 4,0 cm, smanjivala se do 3,0 cm tokom lečenja, osim kod jednog pacijenta, i nastavljala se smanjivati do 1,5 i na kraju do 0,9 cm. (152)

U retrospektivnoj studiji koja je obuhvatila 135 ispitanica sa SLER nakon lečenja raka dojke koje su provele protokol KDFT (dva puta sedmično tokom 8 sedmica) i fazu održavanja koja je bila individualna u zavisnosti od potreba pacijenta, ocenjivan je stepen bola i potreba za lekovima protiv bolova. Bol povezan sa limfedmom u je imalo 76 ispitanica (51,9%) pre terapije, a nakon terapije 14,8% od ukupnog broja ispitanica. Prosečan skor nivoa bola na skali od 1 do 10 pre terapije iznosio je $6,9 \pm 2,3$, a posle terapije $1,1 \pm 2,3$ posle terapije

Od 76 pacijenata koji su imali bol, 41 (53,9%) je uzimalo medikamenta za terapiju bola pre tretmana, a nakon tretmana samo njih 11 (14,5%). (125)

Iako je broj pacijentkinja u našem istraživanju koji je imao bol povezan sa SLER, i pre i posle terapije bio veći nego u navedenoj studiji, nivo bola u ovoj studiji pre terapije je bio veći nego u našem istraživanju, a posle tretmana vrednosti se nisu razlikovale.

Prosečna vrednost nivoa bola merena pomoću VAS pre terapije je iznosila $4,7 \pm 3,9$ cm u grupi I i $3,6 \pm 2,5$ cm u grupi II, a nakon terapije $1,8 \pm 2,1$ u grupi I i $1,3 \pm 1,3$ u grupi II.

Na kraju analize, možemo reći da su oba terapijska protokola (KDFT i KDFT+ presoterapija) efikasna u smanjenju nivoa bola nakon inicijalne faze tretmana i da nema razlike u efikasnosti između ova dva protokola.

5.5.6. Anliza efikasnosti na kvalitet života

Upitnik FACT-B+4 je psihometrijski snažan i pogodan za praćenje problema sa rukom kod pacijentkinja nakon operativnog lečenja karcinoma dojke u longitudinalnim kliničkim ispitivanjima. Pokazao je dobru unutarnju konzistentnost i test- ponovljeno ispitivanje pouzdanosti.

Rezultati merenja FACT-B4+ pre i posle operacije dojke pokazuju da se do 12 sedmica nakon operacije, simptomi smanjuju kod mnogih pacijenata, ali oticanje i ukočenost su i dalje prisutni. Poređenje kvaliteta života između pacijentkinja pre hirurške intervencije i onih sa hroničnim SLER, pokazuje na to da ova poslednja grupa ima znatno niži kvalitet života na svim subskalama kvaliteta života, osim emocionalnog blagostanja (EWB). (130)

Prosečne vrednosti pojedinih subskala i zbirnih skala FACT B4+ kod pacijentkinja sa SLER u prethodno navedenoj studiji su bile u skladu sa našim vrednostima pre terapije.

Analizirajući pojedine subskale kvaliteta života u našem istraživanju pre terapije : fizičko zdravlje (PWB), društveno-porodične odnose (SWB), emocionalno stanje (EWB), funkcionalno stanje (FWB), subskalnu karcinom dojke i subskalnu ruka, nije nađena statistički značajna razlika između ispitivanih grupa, osim za funkcionalno stanje, čija vrednost je bila veća u grupi II ispitanica. Navedena razlika između grupa nije uticala na terapijski odgovor.

Nije bilo značajne razlike između dva terapijska protokola u efikasnosti na pojedine subskale kvaliteta života.

Značajno poboljšanje svih subskala kvaliteta života uočeno je u obe grupe posle terapije. Merenja na kontrolnom pregledu nisu pokazala statistički značajna poboljšanja ni jedne od navedenih subskala u odnosu na stanje nakon terapije. Ipak, za 4 od 6 subskala (SWB, FWB, BCS i ARM) postojao je trend poboljšanja na kontrolnom pregledu u obe grupe.

Za subskale fizičko zdravlje i emocionalno stanje, na kontrolnom pregledu, u grupi I, došlo je do blagog pada vrednosti u odnosu na stanje nakon terapije, a u grupi II je nastavljen trend poboljšanja.

Sličan rezultat je dobijen i za zbirne skale (skorove) kvaliteta života: index ishoda merenja (FACT B-TOI), opšti ukupni skor kvaliteta života (FACT-G), ukupni skor kvaliteta života uključujući subskalnu karcinom dojke (FACT-B) i ukupni skor kvaliteta života uključujući subskale karcinom dojke i ruka (FACT-B 4+). Nije bilo razlike između ispitivanih grupa u pogledu navedenih zbirnih skala pre terapije, osim za FACT-B, čija vrednost je bila statistički značajno veća u grupi II ispitanica.

Nije bilo značajnih razlika između grupa u efikasnosti na zbirne skale kvaliteta života, ali jeste tokom vremena u obe grupe.

Prilikom poređenja zbirnih skala u uzastopnim merenjima, dobijena su statistički značajna poboljšanja posle terapije u odnosu na stanje pre terapije za sve zbirne skale, dok na kontrolnim

merenjima nisu registrovana statistički značajna poboljšanja u odnosu na stanje nakon terapije. Na kontrolnom pregledu kod ispitanica grupe I registrovan je blagi pad prosečne vrednosti 3 od 4 zbirna skale (FACT –G, FACT –B i FACT –B4+), dok se kod ispitanica grupe II nastavio trend poboljšanja. Vrednosti FACT B-TOI su i na kontroli nastavile trend poboljšanja u obe grupe.

Studije iz literature uglavnom procenjuju efikasnost jednog terapijskog protokola (KDFT) kod pacijentkinja sa SLER na kvalitet života, koristeći različite upitnik. (144,152,167)

U nama dostupnoj literaturi nismo našli ni jednu studiju koja je poredila efikasnost dva terapijska protokola (KDFT/KDFT+ presoterapiju) na kvalitet života i koja je koristila upitnik koji je korišćen u našem istraživanju.

Hwang KH. i sar. su merili veličinu otoka, intenzitet bola i kvaliteta života pre i nakon 2 sedmice KDFT (bez MLD) kod limfedema. Za merenje kvaliteta života u ovoj studiji korišćen je opšti upitnik za merenje kvaliteta života (*Short Form 36-Item Health Survey- SF-36*). Pored smanjenja otoka i smanjenja intenziteta bola, rezultat ove studije je i statistički značajno poboljšanje u 5 od ukupno 8 domena kvaliteta života, kao i fizičkog i mentalnog kompozitnog skora. (167)

U prospektivnoj randomiziranoj studiji *Wilburn O. i sar.* o efikasnost presoterapije, u odnosu na samomasažu tokom faze održavanja terapije SLER nakon lečenja raka dojke, serijska administracija SF-36 je pokazala da nema ni pogoršanja, ni poboljšanja u fizičkom ili psihosocijalnim skorovima u poređenju sa merenjima pre terapije i da nije bilo statistički značajne razlike u rezultatima kada su upoređene dve metode lečenja. (138)

Mondry TE. i sar. su procenjivali kvalitet života pre i posle KDFT, kao i na kontrolnim pregledima nakon 6 i 12 meseci, koristeći specifični upitnik: Funkcionalna analiza lečenja raka dojke FACT-B (bez subskale za ruku). Iako povećanje kvaliteta života nije bilo značajno, skorovi kvaliteta života su se penjali kontinuirano, tokom celog tretmana i perioda praćenja, 2 jedinice nakon 6 meseci, plus 3 i više nakon 12 mjeseci, do ukupno 6 jedinica do kraja (oko 5% iznad početnih vrednosti). Stopa poboljšanja kvaliteta života takođe je bila u porastu. (152)

Karadibak D. i sar. su određivali efikasnost KDFT na veličinu otoka, kineziophobia i kvalitet života koristeći FACT–B 4+. Terapijski protokol je uključivao primenu KDFT, 3x sedmično, tokom 12 sedmica, a merenja su vršena pre i posle navedenog protokola. Statistički značajno poboljšanje registrovano je u svim parametrima kvaliteta života uključujući fizičke, socijalne, emocionalne, funkcionalne i dodatne faktore i ove promene su se održale i tokom praćenja.

Prema oceni kvaliteta života pre početka lečenja, ustanovljeno je da su fizički i društveni faktori bili pogođeni više nego drugi faktori. (144)

U odnosu na naše rezultate pre početka lečenja, fizički, društveni, funkcionalni i dodatni faktori su bili lošiji u ovoj studiji, a emocionalni isti kao u našem istraživanju.

5.5.7. Analiza efikasnosti presoterapije

Procena efikasnosti presoterapije je otežana zbog nedostatka jedinstvenih protokola u pogledu trajanja i frekvencije pojedinih sesija i veličine pritiska, kao i zbog postojanja raznih vrsta kompresivnih pumpi, koje se razlikuju u dužini ciklusa kompresije, broju komora i dizajnu rukava.

Odsustvo uniformnih kriterijuma za primenu presoterapije omogućava izvesni stepen slobode pri odabiru parametara tokom aplikacije ove procedure, što s jedne strane može dovesti do izostajanja adekvatnog terapijskog odgovora, a s druge strane, do rizika za nastanak komplikacija i pogoršanja limfedema.

Ovo istraživanje je pokazalo da KDFT sama, ili u kombinaciji sa presoterapijom dovodi do efikasnog akutnog smanjenja SLER, tj. smanjenja nakon inicijane faze terapije.

Za održavanje postignutog smanjenja edema, neophodno je da pacijenti provode samoterapiju u kućnim uslovima. Pacijentova aderenza sa provođenjem terapije u kućnim uslovima je važan faktora za dugoročnu kontrolu i stabilizaciju limfedema. To podrazumeva svakodnevnu samodrenažu, nošenje kompresivnog rukava danju, bandažiranje noću, vežbe, negu kože i noktiju.

Naša studija je pokazala da presoterapija kao dodatak standardnoj KDFT ne doprinosi većem smanjenju SLER nakon lečenja raka dojke. Standardni terapijski pristup bez presoterapije je dovoljan i adekvatan tretman za tu kategoriju bolesnika.

Takođe, nismo pronašli nikakvu superiornost terapijskog protokola koji je uključivao presoterapiju na funkcionalni status, nivo bola i kvalitet života.

Pored smanjenja obima ekstremiteta, u obe grupe je, nakon inicijalne faze terapije, došlo do značajnog povećanja pokretljivosti u zglobu ramena, smanjenja bola, povećanja snage stiska šake, poboljšanja funkcije ruke i kvaliteta života.

5.5.8. Neželjeni efekti tokom primene presoterapije

Tokom našeg istraživanja, jedna ispitanica iz grupe koja je primala presoterapiju, nije završila tronedeljni terapijski protokol zbog porasta krvnog pritiska tokom terapije. Iako su, pre uključenja u terapijski protokol, vrednosti krvnog pritiska kod pomenute ispitanice bile u granicama normale, ne može se sa sigurnošću reći da li je skok krvnog pritiska bio posledica primene presoterapije. Osim ovog neželjenog događaja, sve ispitanice u našem istraživanju su dobro tolerisale presoterapiju i nisu registrovane neželjene reakcije tokom njene primene.

U studijama iz literature koje su procenjivale efikasnost presoterapije u tretmanu SLER nakon lečenja raka dojke, takođe, nisu opisane neželjene reakcije tokom primene presoterapije. (107, 108,136,138,140,160,161)

U dva sistematska pregleda iz 2012. i 2013. godine evaluirana je primena presoterapije u tretmanu limfedema, sa osvrtom na fiziološke promene tokom primene, nivo pritiska, frekvenciju i dužinu trajanja terapije, efikasnost na smanjenje edema i subjektivnih simptoma, neželjene efekte i isplativost. Zaključeno je da nisu registrovani značajni neželjeni efekti tokom primene presoterapije kod pacijentkinja sa limfedemom ruke. Opisane su pojedinačne neželjene reakcije prilikom primene presoterapije kod pacijenata sa hroničnim venskim edemom: diskomfort kod 2 pacijenta koji su tretirani sa pritiskom 60mmHg, ali ne i pri pritisku 40 ili 50mmHg, iritacija kože (1 pacijent) i osećaj nelagodnosti kod 3 pacijenta najmanje jednom tokom terapije. (92,165)

Iz svega navedenog, može se zaključiti da je primena presoterapije, pri adekvatno podešenim pritiscima i kod odabranih pacijenata, sigurna i dobro tolerisana terapija.

5.5.9. Snage i ograničenja studije

Naša studija je obavljena u ustanovi specijalizovanoj za lečenje takvih pacijenata i uključila je samo pacijentkinje sa SLER nakon lečenja karcinoma dojke.

S obzirom da su kriterijumi za uključenje i isključenje iz studije bili jasno definisani, uzorak ispitanica u ovoj kategoriji je bio relativno velik.

Studija je bila prospektivna i randomizovana, a studijske grupe su bile homogene u pogledu demografskih i kliničkih karakteristika.

Merenja su vršili obučeni fizioterapeuti i istraživač lično, pri čemu se vodilo računa da kod svake ispitanice ista osoba vrši sva tri merenja.

Terapijski protokol je bio jasno definisan i konzistentan u obe studijske grupe, a MLD su izvodila dva obučena fizioterapeuta tokom celog trajanja istraživanja, a pod nadzorom istraživača. Važno je napomenuti i značajan utrošak vremena koje su proveli terapeuti sa svakom ispitanicom tokom intenzivne faze KDFT.

Međutim, ovo istraživanje ima i neka ograničenja.

Procene komplijanse/adherence sa različitim komponentama KDFT tokom faze održavanja su se zasnivale na izjavama ispitanica i nisu bile jasno definisane.

S obzirom da ispitanicama tokom faze održavanja nije preporučeno provođenje presoterapije, tačna uloga presoterapije u drugoj fazi tretmana, se nije mogla adekvatno proceniti.

I na kraju, vreme praćenja ispitanica je bilo relativno kratko (3 meseca nakon završene intenzivne faze terapije).

Projektovanje kontrolisanih studija sa dužim vremenom praćenja i primenom presoterapije tokom faze održavanja bi omogućilo bolju procenu efikasnosti tog modaliteta.

S obzirom da su ispitanice u KDFT grupi značajno duže nosile kompresivnu bandažu tokom inicijalne faze tretmana, ostaje pitanje, da li je slabija adherenca za nošenje bandaže u grupi II uticala na izostanak boljeg terapijskog odgovora. Buduća istraživanja bi trebala razmotriti stratifikaciju ispitanica na osnovu ove varijable.

Neophodna su i dalja istraživanja o ulogama pacijentove adherence za kompresivnu bandažu tokom inicijalne faze KDFT, kao i dugoročne studije o ulogama pacijentove adherence za kompresivnu terapiju i ostale komponente KDFT tokom faze održavanja, da bi unapredili dokaze o efikasnosti aktuelnih preporuka tokom ove faze KDFT.

6. ZAKLJUČAK

Na osnovu provedenog istraživanja i prikazanih rezultata mogu se izvući sledeći zaključci:

1. Presoterapija kao dodatak standardnoj KDFT ne dovodi do veće redukcije SLER nakon lečenja raka dojke u odnosu na samo KDFT.
2. Oba terapijska protokola, i standardna KDFT, i KDFT sa presoterapijom, dovode do efikasnog akutnog smanjenja SLER, tj. smanjenja nakon intenzivne faze terapije.
3. Tokom faze održavanja, u obe grupe dolazi do povećanja SLER u odnosu na stanje nakon terapije, ali je veličina SLER i dalje manja u odnosu na stanje pre terapije.
4. Za održavanje postignutog smanjenja edema tokom faze održavanja, neophodna je edukacija pacijentkinja o sprovođenju samoterapije u kućnim uslovima.
5. Oba terapijska protokola dovode do poboljšanja obima svih pokreta neposredno nakon terapije, kao i tokom perioda održavanja, osim ekstenzije, čija se vrednost u KDFT grupi nije održala tokom perioda praćenja. Najveće poboljšanje registrovano je za spoljašnu rotaciju, koja je u obe grupe na kraju istraživanja bila skoro pune amplitude.
6. Nema razlike u efikasnosti na funkciju gornjeg ekstremiteta, merenu DASH skorom, nakon primenjene KDFT sa presoterapijom u odnosu na samo KDFT kod pacijentkinja sa SLER nakon lečenja raka dojke.
7. Oba terapijska protokola su efikasna u poboljšanju funkcije gornjeg ekstremiteta neposredno nakon terapije i tokom faze održavanja.
8. KDFT sa presoterapijom ne dovodi do većeg poboljšanja snage stiska šake kod pacijentkinja sa SLER nakon lečenja raka dojke u odnosu na samo KDFT.
9. Oba terapijska protokola dovode do povećanja snage stiska šake naposredno nakon terapije i tokom faze održavanja
10. KDFT sa presoterapijom ne dovodi do većeg smanjenja nivoa bola, merenog sa VAS, kod pacijentkinja sa SLER nakon lečenja raka dojke u odnosu na samo KDFT.

11. Oba terapijska protokola dovode do smanjenja nivoa bola nakon inicijalne faze terapije, dok tokom perioda praćenja dolazi do neznatnog i neznačajnog povećanja nivoa bola.
12. Nema razlike u kvalitetu života, merenog upitnikom FACT-B 4+, između pacijentkinja sa SLER koje su imale KDFT sa presoterapijom u odnosu na pacijentkinje koje su imale samo KDFT.
13. Oba protokola značajno poboljšavaju kvalitet života neposredno nakon terapije, dok se tokom perioda praćenja trend poboljšanja nastavlja samo u grupi koja je primala presoterapiju. U KDFT grupi tokom perioda praćenja dolazi do blagog pada 5 od 10 skorova kvaliteta života. Navedene promene nisu bile statistički značajne.
14. Dalja istraživanja su potrebna, da bi se definisali jedinstveni protokoli primene presoterapije, ne samo tokom inicijalne faze terapije, već i tokom faze održavanja.

7. PRILOZI

7.1. Prilog 1. Informacija za ispitanike i informisani pristanak

ZAVOD ZA FIZIKALNU MEDICINU I REHABILITACIJU „DR MIROSLAV ZOTOVIĆ“ BANJA LUKA

INFORMACIJE ZA ISPITANIKE

Poštovana Gospodo,

U Zavodu za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju „Dr Miroslav Zotović“ Banja Luka se provodi istraživanje o procjeni efikasnosti dekongestivne terapije i presoterapije na funkcionalni status i kvalitet života kod pacijentica sa limfedemom ruke nakon liječenja karcinoma dojke.

Prije nego što odlučite hoćete li ili ne učestovati u ovom istraživanju, zamolili bismo Vas da pažljivo pročitate informacije za ispitanike u kojima su objašnjeni ciljevi ovog istraživanja i implikacije vašeg eventualnog učešća.

Osnovi podaci i ciljevi istraživanja

Ovo istraživanje se provodi u Zavodu za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju „Dr Miroslav Zotović“ u Banjoj Luci. Istraživanjem želimo da prikupimo podatke o efikasnosti fizikalne terapije na veličinu otoka, funkciju ruke i kvalitet života kod pacijentica sa limfedemom ruke nakon karcinoma dojke, kao i faktorima koji doprinose boljim rezultatima, odnosno boljem kvalitetu života. Dobijeni podaci će nam kasnije omogućiti da unaprijedimo protokole rehabilitacije, a samim tim i liječenje naših pacijenata.

Opis istraživanja i Vašeg učešća u njemu

Vama je postavljena dijagnoza limfedema, tj. otoka ruke koje je nastao nakon liječenja malignog tumora dojke i zbog kojeg možda imate bolove i smanjenu pokretljivost u ramenu i ruci, koje Vam ometaju obavljanje svakodnevnih aktivnosti i smanjuju kvalitet života. Trenutna naučna saznanja govore u prilog da se primjenom određenih procedura fizikalne terapije može uticati na tegobe koje Vi imate. Cilj ovog istraživanja je da procjeni efikasnost tih procedura.

Početak Vašeg učešća u ovom istraživanju počinje nakon što ljekar utvrdi da ste indikovani za provođenje terapije. Nakon toga imate jednaku mogućnost da budete uključeni u jedan od dva predviđena terapijska protokola.

1. U prvom protokolu će se primjenjivati “ručna“ limfodrenažna masaža, plasiranje kratkoleastičnih zavoja, vježbe sa zavojima i radna terapija.
2. U drugom protokolu, pored navedenih procedura iz prvog protokola, koristiće se i presoterapija, koja podrazumijeva limforenažnu masažu uz pomoć aparata u koji se postavlja otečena ruka. Trajanje ove terapije je 30 minuta i uglavnom se dobro podnosi. Apsolutna

kontraindikacija za primjenu ove terapije je povišen krvni pritisak, te ukoliko ga imate nećete biti uključeni. Tokom presoterapije krvni pritisak može da se povisi i za 20mmHg, te ukoliko u bilo kojem trenutku tokom provođenja terapije osjetite nelagodnost, bićete isključeni iz terapije.

Oba protokola će trajati 3 sedmice (15 terapijskih dana).

Na dan uključivanja u terapiju od Vas očekuje da popunite dva upitnika. Prvi upitnik se odnosi na zdravlje u cjelini, a drugi na funkciju ruke. Ove upitnike ćete popunjavati i na dan završetka terapije, kao i na kontrolnom pregledu nakon 3 mjeseca.

Tokom istraživanja, biće potrebno da se pregledaju i iskoriste neke informacije iz Vašeg medicinskog kartona koje se odnose na Vaše i karakteristike bolesti koju imate. Takođe, prije uključivanja u terapiju, na dan završetka terapije i na kontrolnom pregledu vršiće se mjerenje obima otečene i zdrave ruke, obima pokreta u oba ramena i snage stiska šake.

Dobrobit od učešća u istraživanju

Informacije dobijene iz ovog istraživanja mogu pomoći ljekarima da sa više uspjeha tretiraju tegobe kao što su Vaše i na taj način unaprijede liječenje i poboljšaju kvalitet života osobama sa limfedemom ruke nakon karcinoma dojke.

Novčana naknada i troškovi istraživanja

Istraživanje se provodi isključivo radi procjene efikasnosti fizikalne terapije na veličinu otoka, funkciju ruke i kvalitet života, a ne zbog materijalne koristi.

Za učešće u ovom istraživanju Vama se neće isplaćivati nikakva novčana naknada, niti će Vas učešće u istraživanju izložiti bilo kakvim troškovima.

Privatnost i povjerljivost

Prikupljeni podaci će se unositi u protokol istraživanja povjerljivo, bez otkrivanja bilo kakvih podataka vezanih za Vaš lični identitet. Podaci će se analizirati anonimno i koristiti samo u naučne svrhe. Nijedan pacijent neće biti identifikovan ni u jednom izvještaju ili publikaciji koja nastane kao rezultat prikupljenih podataka .

Podaci koji se odnose na Vas smatraće se povjerljivim i nakon završetka ovog istraživanja.

Saglasnost Etičkog odbora

Istraživanje je odobreno od strane Etičke komisije Zavoda za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju „Dr Miroslav Zotović“, čime Vam se garantuje poštovanje etičkih principa.

Isključenje iz istraživanja

Bilo da odlučite da učestvujete ili ne učestvujete u ovom istraživanju, to neće imati nikakav uticaj na medicinsku njegu i tretman koji biste primili. Ordinirajući ljekar neće mijenjati svoje odluke, niti tokom Vašeg tretmana, niti nakon tretmana, bez obzira na to da li ste ili niste pristali da sudjelujete u istraživanju.

Ako odlučite da učestvujete, Vi možete da napustite istraživanje kad god to poželite, i niste dužni da ikome objašnjavate razloge za to.

Vaša odluka o neučestvovanju ili napuštanju istraživanja u bilo kojoj njegovoj fazi ni na koji način neće uticati na dalji tok, ishod liječenja i kontakte sa zdravstvenim osobljem.

Pitanja o istraživanju

Istraživanje će obavljati dr Dragana Bojinović-Rodić, specijalista fizikalne medicine i rehabilitacije i ako imate bilo kakvih pitanja u vezi sa ovim istraživanjem ili ako ne razumijete nešto u ovom obrascu možete se obratiti doktorici lično ili na telefon: 065-422-999.

Vaše uključenje u ovo istraživanje je sasvim dobrovoljno, te Vas molim da potpišete svoju saglasnost o tome.

S poštovanjem,

Dr Dragana Bojinović-Rodić, spec. fiz. medicine i rehabilitacije

TEKST INFORMISANOG PRISTANKA

Ja (ime i prezime) _____ pročitala sam tekst informacije za ispitanike i dobila potrebne informacije o svrsi i načinu istraživanja koje će se obaviti u Zavodu za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju „Dr Miroslav Zotović“ u Banjoj Luci.

Saznala sam da će za potrebe istraživanja biti neophodni moji opšti i podaci iz medicinske dokumentacije, i da će se kontrola mog funkcionalnog statusa vršiti prije uključjenja u terapiju, po završenoj terapiji, i nakon 3 mjeseca.

U istraživanje ulazim dobrovoljno i svjesno da:

- mogu slobodno ući, ali i napustiti istraživanje u bilo kojoj fazi, bez obrazlaganja svoje odluke,
- ukoliko donesem odluku da ne učestvujem ili da napustim istraživanje, neću snositi nikakve posljedice i ta moja odluka neće uticati na dalji tok i ishod liječenja,
- tajnost mojih podataka u ovom istraživanju je garantovana,
- u svakom trenutku za sve nejasnoće mogu kontaktirati dr Draganu Bojinović-Rodić.

Sa ovim postupkom potvrđujem da sam u potpunosti saglasna da dobrovoljno i bez ikakve naknade učestvujem u predloženom istraživanju, a sa željom da se ostvare planirani ciljevi istraživanja.

Dana: _____

Ispitanik (svojeručni potpis): _____

7.2. Prilog 2. Anketni upitnik

ANKETNI UPITNIK

GENERALIJE

- Datum ispitivanja (meseć/godina) : _____
- Ime i prezime pacijentkinje: _____
- Godina rođenja: _____
- Broj godina: _____
- Zanimanje: _____
- Stepen obrazovanja: Bez škole OŠ SSS VŠS VSS
- Radni odnos: zaposlena nezaposlena penzioner
- Bračni status: udana neudana udovica razvedena
- Mesto življenja: selo grad
- Datum početka i završetka terapijskog protokola: _____

KLINIČKE KARAKTERISTIKE

- Datum operacije: _____
- Vsta operacije: _____
- Radikalne Poštedne
 - simplex mastektomija kvadrantektomija
 - modifikovana radikalna mastektomija segmentektomija
 - radikalna mastektomija ekstirpacija tumora
 - „skin sparing“ mastektomija
- Operisana strana: desna leva
- Patohistološki nalaz: _____
- TNM klasifikacija: T _____ ; N _____ ; M _____ ;
- Broj odstranjenih limfnih žlezda: _____
- Broj pozitivnih limfnih žlezda: _____
- Vrsta terapije koju ste primili pre ili nakon operacije:
 - HT RT hormono terapija
- Dužina trajanja limfedema (u mesecima): _____
- Koliko meseci nakon operacije je nastao limfedem: _____
- Postojanje ranijih infekcija: Da Ne
 - Mesec i godina ranijih infekcija: _____
- Raniji tretmani za redukciju limfedema: Da Ne
 - Vrsta ranijih tretmana
 - manuelna limfna drenaža;
 - kratkoelastična bandaža;
 - kompresivni rukav;
 - kinezi th;
 - sve navedeno.

- Postojanje simptoma u zahvaćenoj ruci: Da Ne
 - Simptomi:
 - bol (VAS) *prijem* _____ ; *otput* _____ ; *kontrola* _____
 - osećaj trnjenja
 - osećaj težine
 - ostali simptomi (navesti koji): _____
- Pridružene bolesti: Da Ne
 - Povišen krvni pritisak
 - Ostala oboljenja kardiovaskularnog sistema
 - Diabetes mellitus
 - Oboljenja štitaste žlezde
 - Oboljenja arterijskih i venskih krvnih sudova
 - Osteoporoza
 - Ostala oboljenja (navesti koja): _____
- Visina _____ ; Telesna masa _____ ; BMI _____ .

VELIČINA SLER

Mesec i godina ispitivanja	Razlika PRIJE th (%/cm)	Razlika POSLIJE th (%/cm)	% smanjenja	Vrsta tretmana	Dužina nošenja bandaže /h

OBIM POKRETA U RAMENIMA

	LEVO			DESNO		
	prijem	otput	kontrola	prijem	otput	Kontrola
AF						
EXT						
ABD						
UR						
SR						

SNAGA STISKA ŠAKE

prijem / otput / kontrola

Levo _____ / _____ / _____ Desno _____ / _____ / _____

DASH

prijem _____ ; *otput* _____ ; *kontrola* _____ .

7.3. Prilog 3 . Upitnik nesposobnost ruke, ramena i šake

NESPOSOBNOST RUKE, RAMENA I ŠAKE

Molimo vas da ocenite vašu sposobnost odgovarajućih aktivnosti obavljenih u poslednjih nedelju dana zaokruživanjem broja ispod odgovarajućeg odgovora.

	BEZ TEŠKOĆA	UZ MALO TRUDA	SREDNJE TEŠKO	UZ MNOGO TRUDA	NE MOGU DA OBAVLJAM
1. Otvaranje poklopca na tegli.	1	2	3	4	5
2. Pisanje.	1	2	3	4	5
3. Otključavanje vrata.	1	2	3	4	5
4. Spremanje obroka.	1	2	3	4	5
5. Otvaranje teških vrata.	1	2	3	4	5
6. Stavljanje predmeta na policu iznad vaše glave.	1	2	3	4	5
7. Obavljanje težih kućnih poslova (pranje podova, usisavanje, pranje prozora...).	1	2	3	4	5
8. Obavljanje radova u bašti ili na njivi.	1	2	3	4	5
9. Nameštanje kreveta.	1	2	3	4	5
10. Nošenje kese ili ručne torbe.	1	2	3	4	5
11. Nošenje težeg predmeta (preko 5 kg).	1	2	3	4	5
12. Menjanje sijalice.	1	2	3	4	5
13. Pranje i sušenje kose.	1	2	3	4	5
14. Pranje leđa.	1	2	3	4	5
15. Oblačenje džempera.	1	2	3	4	5
16. Korišćenje noža u kuhinji.	1	2	3	4	5
17. Hobi koji iziskuje malo napora (kartanje, štrikanje...).	1	2	3	4	5
18. Bavljenje sportom koji zahteva korišćenje povredene ruke (tenis, košarka, golf, rukomet...).	1	2	3	4	5
19. Druge aktivnosti u kojima se koristi ruka (frizbi, badminton, pikado...).	1	2	3	4	5
20. Odlaženje sa jednog mesta na drugo (kretanje).	1	2	3	4	5
21. Seksualne aktivnosti.	1	2	3	4	5

	NIMALO	MALO	SREDNJE	PRILIČNO	MNOGO
22. Koliko su vam u poslednjih nedelju dana tegobe vezane za vašu povredu ometale normalne društvene aktivnosti sa porodicom, prijateljima, komšijama i drugim grupama?	1	2	3	4	5

	NIMALO	MALO	SREDNJE	PRILIČNO	MNOGO
23. Da li ste u poslednjih nedelju dana bili ograničeni u obavljanju vašeg posla ili svakodnevnih aktivnosti, a vezano za vašu povredu.	1	2	3	4	5

Molimo vas da ocenite intenzitet navedenih tegoba u poslednjih nedelju dana (zaokruži broj).

	NIMALO	MALO	SREDNJE	PRILIČNO	MNOGO
24. Da li imate bol u ruci?	1	2	3	4	5
25. Da li imate bol u ruci pri obavljanju određenih aktivnosti?	1	2	3	4	5
26. Da li osećate trnjenje, golicanje ili peckanje u ruci?	1	2	3	4	5
27. Da li osećate slabost u ruci, ramenu ili šaci?	1	2	3	4	5
28. Da li osećate ukočenost u ruci, ramenu ili šaci?	1	2	3	4	5

	NIMALO	MALO	SREDNJE	MNOGO	IMAM TOLIKE TEGOBE DA NE MOGU DA SPAVAM
29. Da li ste imali problema sa spavanjem u poslednjih nedelju dana zbog tegoba vezanih za vašu povredu?	1	2	3	4	5

	NE SLAŽEM SE UOPŠTE	NE SLAŽEM SE	NITI SE SLAŽEM NITI SE NE SLAŽEM	SLAŽEM SE	SLAŽEM SE U POTPUNOSTI
30. Da li se osećate manje sposobnim, manje samouverenim ili korisnim zbog tegoba vezanih za vašu povredu?	1	2	3	4	5

DASH nesposobnost/simptom skor = $[(\text{zbir dodeljenih vrednosti od } n \text{ odgovora}) - 1] \times 25$, gde je n jednak broju odgovorenenih pitanja.

DASH skor ne može da se izračuna ako nije odgovoreno na više od tri pitanja.

7.4. Prilog 4. Funkcionalna analiza lečenja raka dojke 4+

FACT-B +4 (Version 4)

Ispod se nalazi lista izjava za koje su drugi ljudi s istom bolesti kao što je vaša rekli da su važne. **Molimo zaokružite ili obilježite jedan broj u svakom retku kako biste označili vaš odgovor koji se odnosi na posljednjih 7 dana.**

<u>TJELESNO ZDRAVLJE</u>		Uopće ne	Malo	Donekle	Prilično	Jako puno
GP1	Nedostaje mi energije.....	0	1	2	3	4
GP2	Imam mučnine	0	1	2	3	4
GP3	Zbog zdravstvenog stanja teško mi je ispuniti očekivanja moje obitelji	0	1	2	3	4
GP4	Imam bolove	0	1	2	3	4
GP5	Smetaju mi popratne pojave (nuspojave) terapije....	0	1	2	3	4
GP6	Osjećam se bolestan/bolesna	0	1	2	3	4
GP7	Prisiljen(a) sam provoditi vrijeme u krevetu.....	0	1	2	3	4

<u>DRUŠTVENO/OBITELJSKI ODNOSI</u>		Uopće ne	Malo	Donekle	Prilično	Jako puno
GS1	Osjećam bliskost sa svojim prijateljima.....	0	1	2	3	4
GS2	Obitelj mi daje emocionalnu podršku	0	1	2	3	4
GS3	Prijatelji mi daju podršku	0	1	2	3	4
GS4	Moja je obitelj prihvatila moju bolest	0	1	2	3	4
GS5	Zadovoljan (na) sam načinom na koji se unutar moje obitelji govori o mojoj bolesti	0	1	2	3	4
GS6	Osjećam bliskost s partnerom (ili s osobom koja mi je glavni oslonac)	0	1	2	3	4
Q1	<i>Bez obzira na trenutnu razinu vaše seksualne aktivnosti, molimo vas da odgovorite na sljedeće pitanje. Ako ne želite odgovoriti, označite ovaj kvadrat <input type="checkbox"/> i pređite na sljedeći odjeljak.</i>					
GS7	Zadovoljan(na) sam sa svojim spolnim životom.....	0	1	2	3	4

Molimo zaokružite ili obilježite jedan broj u svakom retku kako biste označili vaš odgovor koji se odnosi na posljednjih 7 dana.

<u>EMOCIONALNO STANJE</u>		Uopće ne	Malo	Donekle	Prilično	Jako puno
GE1	Osjećam se tužno.....	0	1	2	3	4
GE2	Zadovoljan (na) sam kako se nosim sa svojom bolešću.....	0	1	2	3	4
GE3	Gubim nadu u borbi protiv svoje bolesti.....	0	1	2	3	4
GE4	Osjećam se nervozno.....	0	1	2	3	4
GE5	Brine me umiranje.....	0	1	2	3	4
GE6	Brinem da će se moje stanje pogoršati	0	1	2	3	4

<u>FUNKCIONALNO STANJE</u>		Uopće ne	Malo	Donekle	Prilično	Jako puno
GF1	Sposoban(na) sam raditi (uključujući rad kod kuće)	0	1	2	3	4
GF2	Moj posao (uključujući i rad kod kuće) daje mi zadovoljstvo	0	1	2	3	4
GF3	Sposoban(na) sam uživati u životu.....	0	1	2	3	4
GF4	Prihvatio (la) sam svoju bolest	0	1	2	3	4
GF5	Dobro spavam	0	1	2	3	4
GF6	Uživam u stvarima koje obično radim iz zabave	0	1	2	3	4
GF7	Zadovoljan(na) sam trenutnom kvalitetom svog života	0	1	2	3	4

Molimo zaokružite ili obilježite jedan broj u svakom retku kako biste označili vaš odgovor koji se odnosi na posljednjih 7 dana.

	<u>DODATNA PITANJA</u>	Uopće ne	Malo	Donekle	Prilično	Jako puno
B1	Ponestaje mi daha	0	1	2	3	4
B2	Nesigurna sam u način na koji se odijevam	0	1	2	3	4
B3	Jedna ili obje ruke su mi natečene ili osjetljive na dodir	0	1	2	3	4
B4	Osjećam se seksualno privlačnom	0	1	2	3	4
B5	Smeta me opadanje kose.....	0	1	2	3	4
B6	Zabrinjava me to što bi i ostali članovi moje obitelji mogli, jednoga dana, oboljeti od iste bolesti	0	1	2	3	4
B7	Zabrinjava me utjecaj stresa na moju bolest.....	0	1	2	3	4
B8	Muči me promjena tjelesne težine	0	1	2	3	4
B9	Sposobna sam osjećati se ženom	0	1	2	3	4
P2	Neki me dijelovi tijela jako bole	0	1	2	3	4
	Na kojoj je strani bila operacija dojke ?					
Q6	Lijevoj Desnoj (<i>Molimo zaokružite odgovor</i>)					
B10	Bole me pokreti rukom s te strane	0	1	2	3	4
B11	Pokreti ruke na toj strani su mi ograničeni	0	1	2	3	4
B12	Ruka s te strane mi se čini obamrlom	0	1	2	3	4
B13	Na toj mi je strani ruka ukočena	0	1	2	3	4

LITERATURA

1. Maby-El Hajjami H, Petrova TV. Developmental and pathological lymphangiogenesis: from models to human disease. *Histochem Cell Biol.* 2008;130(6):1063–78.
2. Folkman J, Kaipainen A. Genes tell lymphatics to sprout or not. *Nat Immunol* 2004;5(1):11-2.
3. Srinivasan RS, Dillard ME, Lagutin OV, Lin FJ, Tsai S, Tsai MJ et al. Lineage tracing demonstrates the venous origin of the mammalian lymphatic vasculature. *Genes Dev.* 2007; 21(19):2422–32.
4. Wigle JT, Harvey N, Detmar M, Lagutina I, Grosveld G, Gunn MD et al. An essential role for Prox1 in the induction of the lymphatic endothelial cell phenotype. *EMBO J.* 2002; 21(7):1505–13.
5. Yaniv K, Isogai S, Castranova D, Dye L, Hitomi J, Weinstein BM. Live imaging of lymphatic development in the zebrafish. *Nat Med.* 2006; 12(6):711–6.
6. Karkkainen MJ, Haiko P, Sainio K, Partanen J, Taipale J, Petrova TV et al. Vascular endothelial growth factor C is required for sprouting of the first lymphatic vessels from embryonic veins. *Nat Immunol.* 2004;5(1):74-80.
7. Li XP, Jing W, Sun JJ, Liu ZY, Zhang JT, Sun W et al. A potential small-molecule synthetic antilymphangiogenic agent norcantharidin inhibits tumor growth and lymphangiogenesis of human colonic adenocarcinomas through blocking VEGF-A,-C,-D/VEGFR-2,-3 "multi-points priming" mechanisms in vitro and in vivo. *BMC Cancer.* 2015;15(1):527.
8. Kubik S, Kretz O. Anatomy of the lymphatic system. In: Foldi M, Foldi E, eds. *Foldi's Textbook of Lymphology.* 2nd ed. Munich: Elsevier; 2006: p. 1–50.
9. Lawenda BD, Mondry TE, Johnstone PA. Lymphedema: a primer on the identification and management of a chronic condition in oncologic treatment. *CA Cancer J Clin.* 2009; 59 (1):8-24.
10. Szuba A, Shin WS, Strauss HW, Rockson S. The third circulation: radionuclide lymphoscintigraphy in the evaluation of lymphedema. *J Nucl Med.* 2003; 44:43.

11. Foldi M, Foldi E. Physiology and pathophysiology of the lymphatic system. In: Foldi E, Foldi M, eds. *Foldi's Textbook of Lymphology*. 2nd ed. Munich: Elsevier; 2006: p. 179–222.(-)
12. Zuther E. Anatomy. In: Von Rohr M, ed. *Lymphedema Management: The Comprehensive Guide for Practitioners*. New York: Thieme Medical Publishers; 2005:p. 1–28. (-)
13. Goldner B, Granić M, Kanjuh Ž. *Limfedem ruke posle lečenja raka dojke*. Beograd: Naučna KMD; 2005. (+)
14. Pritschow H, Schuchhardt. *Lymphedema. Management and Complete Physical Decongestive Therapy. A Manual for Treatment*. 2nd ed. Koln: Viavital Verlag GmbH; 2010.
15. Popović-Petrović S. Risk factors for development of the secondary lymphedema of the arm in malignant breast tumors[disertation]. Novi Sad: Faculty of Medicine; 2008. (Serbian)
16. Jensen MR, Simonsen L, Karlsmark T, Bülow J. Lymphoedema of the lower extremities – background, pathophysiology and diagnostic considerations. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2010 Nov; 30(6):389–98.
17. McLafferty E, Hendry C, Farley A. The lymphatic system. *Nurs Stand*. 2012 Dec-2013 Jan; 27(15-17):37-42.
18. Wiig H, Gyenge C, Iversen PO, Gullberg D, Tenstad O. The role of the extracellular matrix in tissue distribution of macromolecules in normal and pathological tissues: potential therapeutic consequences. *Microcirculation*. 2008; 15(4):283-96.
19. Ridner SH. Breast Cancer Lymphedema: Pathophysiology and Risk Reduction Guidelines. *Oncol Nurs Forum*. 2002; 29(9):1285-93.
20. Hansen KC, D'Alessandro A, Clement CC, Santambrogio L. Lymph formation, composition and circulation: a proteomics perspective. *Int Immunol*. 2015; 27(5):219-27.
21. Zawieja DC. Contractile physiology of lymphatics. *Lymphat Res Biol*. 2009; 7(2):87-96.
22. Chakraborty S, Davis MJ, Muthuchamy M. Emerging trends in the pathophysiology of lymphatic contractile function. *Semin Cell Dev Biol*. 2015; 38:55-66.

23. Wyatt L, Pribaz J. Lymphedema. In: Abeloff M, Armitage J, Niederhuber J, Kastan M, W.G. McKenna WG, eds. *Clinical oncology*. 3rd ed. Philadelphia: Elsevier/Churchill Livingstone; 2004. p. 817-31.
24. International Society of Lymphology. The diagnosis and treatment of peripheral lymphedema:2013 Consensus Document of the International Society of Lymphology. *Lymphology*. 2013; 46:1-11.
25. Jensen MR, Simonsen L, Karlsmark T, Bülow J. Microvascular filtration is increased in the forearms of patients with breast cancer–related lymphedema. *J Appl Physiol*. 2013; 114(1):19-2
26. Mortimer PS. The pathophysiology of lymphedema. *Cancer*. 1998; 83 (12 Suppl American):S2798-802.
27. Stanton AW, Modi S, Mellor RH, Levick JR, Mortimer PS . Recent advances in breast cancer-related lymphedema of the arm: lymphatic pump failure and predisposing factors. *Lymphat Res Biol*. 2009; 7(1):29-45.
28. Tabibiazar R, Cheung L, Han J, Swanson J, Beilhack A, An A et al. Inflammatory manifestations of experimental lymphatic insufficiency. *PLoS Med*. 2006; 3(7): e 254.
29. Bates DO. An interstitial hypothesis for breast cancer related lymphoedema. *Pathophysiology*. 2010; 17(4):289–294.
30. Stanton AW, Modi S, Bennett Britton TM, Purushotham AD, Peters AM, Levick JR et al. Lymphatic drainage in the muscle and subcutis of the arm after breast cancer treatment. *Breast Cancer Res Treat*. 2009; 117(3):549-57.
31. Bains SK, Peters AM, Zammit C, Ryan N, Ballinger J, Glass DM et al. Global abnormalities in lymphatic function following systemic therapy in patients with breast cancer. *Br J Surg*. 2015; 102(5):534-40.
32. Rabe E. *UIP MANUAL*. Paris 2014. The world of Phlebology in your pocket. Bonn: Rabe Medical Publishing; 2014.
33. Michelini S, Degiorgio D, Cestari M, Corda D, Ricci M, Cardone M et al. Clinical and genetic study of 46 Italian patients with primary lymphedema. *Lymphology*. 2012; 45(1):3-12.

34. Kerchner K, Fleischer A, Yosipovitch G. Lower extremity lymphedema update: pathophysiology, diagnosis, and treatment guidelines. *J Am Acad Dermatol* 2008; 59(2):324-31.
35. Planinšek- Ručigaj T, Pečenković- Mihovilović S. Limfedem – dijagnoza i liječenje. *Acta Med Croatica* 2009; 63 (Suppl 4):77. [Croatian]
36. Warren AG, Brorson H, Borud LJ, Slavin SA. Lymphedema: a comprehensive review. *Ann Plast Surg.* 2007; 59(4):464-72.
37. Tiwari P, Coriddi M, Salani R, Povoski SP. Breast and gynecologic cancer-related extremity lymphedema: a review of diagnostic modalities and management options. *World J Surg Oncol.* 2013; 11:237.
38. Cormier JN, Askew RL, Mungovan KS, Xing Y, Ross MI, Armer JM. Lymphedema beyond breast cancer: a systematic review and meta-analysis of cancer-related secondary lymphedema. *Cancer.* 2010; 116 (22):5138-49.
39. Pinto M, Gimigliano F, Tatangelo F, Megna M, Izzo F, Gimigliano R et al. Upper limb function and quality of life in breast cancer related lymphedema: a cross-sectional study. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2013; 49(5):665-73.
40. Ahmed RL, Prizment A, Lazovich DA, Schmitz KH, Folsom A.R. Lymphedema and quality of life in breast cancer survivors: The Iowa Women's Health Study. *J Clin Oncol.* 2008; 26 (35):5689-96.
41. Lee SH, Min YS, Park HY, Jung TD. Health-related quality of life in breast cancer patients with lymphedema who survived more than one year after surgery. *J Breast Cancer.* 2012; 15(4):449-53.
42. Das N, Baumgartner RN, Riley EC, Pinkston CM, Yang D, Baumgartner KB. Treatment-related risk factors for arm lymphedema among long-term breast cancer survivors. *J Cancer Surviv.* 2015; 9(3):422-30.
43. McWayne J, Heiney SP. Psychologic and social sequelae of secondary lymphedema: a review. *Cancer.* 2005; 104(3):457-66.
44. Paskett ED, Naughton MJ, McCoy TP, Case LD, Abbott JM. The epidemiology of arm and hand swelling in premenopausal breast cancer survivors. *Cancer Epidemiol Biomarkers.* 2007; 16(4):775-82.

45. DiSipio T, Rye S, Newman B, Hayes S. Incidence of unilateral arm lymphoedema after breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2013; 14(6):500-15. (+)
46. Cariati M, Bains SK, Grootendorst MR, Suyoi A, Peters AM, Mortimer P et al. Adjuvant taxanes and the development of breast cancer-related arm lymphoedema. *Br J Surg* 2015; 102(9):1071-8.
47. Lopez Penha TR, van Roozendaal LM, Smidt ML, Boersma LJ, von Meyenfeldt MF, Voogd AC et al. The changing role of axillary treatment in breast cancer: Who will remain at risk for developing arm morbidity in the future? *Breast.* 2015; 24(5):543-7.
48. Warren LE, Miller CL, Horick N, Skolny MN, Jammallo LS, Sadek BT, et al. The impact of radiation therapy on the risk of lymphedema after treatment for breast cancer: a prospective cohort study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014; 88(3):565-71.
49. Rockson SG, Rivera KK. Estimating the population burden of lymphedema. *Ann N Y Acad Sci.* 2008; 1131:147-54.
50. Gärtner R, Jensen MB, Kronborg L, Ewertz M, Kehlet H, Kroman N. Self-reported arm-lymphedema and functional impairment after breast cancer treatment—a nationwide study of prevalence and associated factors. *Breast.* 2010; 19(6):506-15.
51. Purushotham AD, Upponi S, Klevesath MB, Bobrow L, Millar K, Myles JP et al. Morbidity after sentinel lymph node biopsy in primary breast cancer: results from a randomized controlled trial. *J Clin Oncol.* 2005; 23(19):4312-21.
52. Swaroop MN, Ferguson CM, Horick NK, Skolny MN, Miller CL, Jammallo LS et al. Impact of adjuvant taxane-based chemotherapy on development of breast cancer related lymphedema: results from a large prospective cohort. *Breast Cancer Res Treat.* 2015; 151(2):393-403.
53. Fleissig A, Fallowfield LJ, Langridge CI, Johnson L, Newcombe RG, Dixon JM et al. Post-operative arm morbidity and quality of life. Results of the ALMANAC randomised trial comparing sentinel node biopsy with standard axillary treatment in the management of patients with early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2006; 95(3):279-93.
54. McLaughlin SA, Wright MJ, Morris KT, Giron GL, Sampson MR, Brockway JP et al. Prevalence of lymphedema in women with breast cancer 5 years after sentinel lymph

- node biopsy or axillary dissection:objective measurements. *J Clin Oncol*. 2008; 26(32):5213-9.
55. Basta MN, Fischer JP, Kanchwala SK, Silvestre J, Wu LC, Serletti JM et al. A Propensity-Matched Analysis of the Influence of Breast Reconstruction on Subsequent Development of Lymphedema. *Plast Reconstr Surg*. 2015; 136(2):134- 43.
56. Dominick SA, Madlensky L, Natarajan L, Pierce JP. Risk factors associated with breast cancer-related lymphedema in the WHEL Study. *J Cancer Surviv*. 2013; 7(1):115–23.
57. Ahmed RL, Schmitz KH, Prizment AE, Folsom AR. Risk factors for lymphedema in breast cancer survivors, the Iowa Women’s Health Study. *Breast Cancer Res Treat*. 2011; 130(3):981–91.
58. Rebegea L, Firescu D, Dumitru M, Anghel R. The incidence and risk factors for occurrence of arm lymphedema after treatment of breast cancer. *Chirurgia (Bucur)*. 2015;110(1):33-7.
59. Soran A, Menekse E, Girgis M, DeGore L, Johnson R. Breast cancer-related lymphedema after axillary lymph node dissection: does early postoperative prediction model work? *Support Care Cancer*. 2016;24(3):1413-9.
60. Erickson VS, Pearson ML, Ganz PA, Adams J, Kahn KL. Arm edema in breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst*. 2001;93(2):96-111.
61. Morrell RM, Halyard MY, Schild SE, Ali MS, Gunderson LL, Pockaj BA. Breast cancer related lymphedema. *Mayo Clin Proc* 2005;80(11):1480-4.
62. Shah C, Wilkinson JB, Baschnagel A, Ghilezan M, Riutta J, Dekhne N et al. Factors associated with the development of breast cancer-related lymphedema after whole-breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83(4):1095-100.
63. Armer JM, Hulett JM, Bernas M, Ostby P, Stewart BR, Cormier JN. Best-Practice Guidelines in Assessment, Risk Reduction, Management, and Surveillance for Post-Breast Cancer Lymphedema. *Curr Breast Cancer Rep* 2013;5(2):134–44.
64. Smoot B, Wong J, Cooper B, Wanek L, Topp K, Byl N et al. Upper extremity impairments in women with or without lymphedema following breast cancer treatment. *J Cancer Surviv* 2010; 4(2): 167–78.

65. Park JE, Jang HJ, Seo KS. Quality of life, upper extremity function and the effect of lymphedema treatment in breast cancer related lymphedema patients. *Ann Rehabil Med* 2012; 36(2):240-7.
66. Beaulac SM, McNair LA, Scott TE, LaMorte WW, Kavanah MT. Lymphoedema and quality of life in survivors of early-stage breast cancer. *Arch Surg* 2002 Nov;137(11):1253-7.
67. Delon M, Evans AW, Cooper S, Walls C, McGillicuddy B, Martlew B. Early post-op swelling and its association with lymphoedema. *Journal of lymphoedema*. 2008; 3 (1): 26-30.
68. Guide to Physical Therapist Practice, 3.0. Alexandria, VA:American Physical Therapy Association; 2014. Available from: <http://guidetoptpractice.apta.org/>. (Accessed Nov 12, 2015)
69. Harris SR, Hugi MR, Olivotto IA, Levine M; Steering Committee for Clinical Practice Guidelines for the Care and Treatment of Breast Cancer. Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: 11. Lymphedema. *CMAJ* 2001;164(2):191-9.
70. Casely-Smith JR. Measuring and representing peripheral oedema and its alterations. *Lymphology*. 1994; 27(2):56-70.
71. Boland R, Adams R. Development and evaluation of a precision forearm and hand volumeter and measuring cylinder. *J Hand Ther*. 1996; 9(4):349-58.
72. Deltombe T, Jamart J, Recloux S, Legrand C, Vandebroek N, Theys S et al. Reliability and limits of agreement of circumferential, water displacement, and optoelectronic volumetry in the measurement of upper limb lymphedema. *Lymphology*. 2007; 40(1):26-34.
73. Moseley A, Piller N. Reliability of bioimpedance spectroscopy and tonometry after breast conserving cancer treatment. *Lymphatic Res Biol*. 2008; 6(2):85-7.
74. Cornish B. Bioimpedance analysis: scientific background. *Lymphatic Res Biol*. 2006 Spring; 4(1):47-50.
75. Ward LC, Czerniec S, Kilbreath SL. Operational equivalence of bioimpedance indices and perometry for the assessment of unilateral arm lymphedema. *Lymphatic Res Biol*. 2009;7(2):81-5.

76. Ward LC, Dylke E, Czerniec S, Isenring E, Kilbreath SL. Confirmation of the reference impedance ratios used for assessment of breast cancer-related lymphedema by bioelectrical impedance spectroscopy. *Lymphatic Res Biol.* 2011; 9(1):47-51.
77. Bellini C, Boccardo F, Campisi C, Villa G, Taddei G, Traggiai C et al. Lymphatic dysplasias in newborns and children: the role of lymphoscintigraphy. *J Pediatr.* 2008; 152(4):587-9.
78. Suami H, Chang D, Skoracki R, Yamada K, Kimata Y. Using indocyanine green fluorescent lymphography to demonstrate lymphatic architecture. *Journal of lymphedema.* 2012; 7(2):25-9.
79. Yamamoto T, Matsuda N, Doi K, Oshima A, Yoshimatsu H, Todokoro T et al. The earliest finding of indocyanine green lymphography in asymptomatic limbs of lower extremity lymphedema patients secondary to cancer treatment: the modified dermal backflow stage and concept of subclinical lymphedema. *Plastic and Reconstructive Surgery.* 2011; 128(4):314-21.
80. Yamamoto T, Yamamoto N, Doi K, Oshima A, Yoshimatsu H, Todokoro T, et al. Indocyanine green (ICG)-enhanced lymphography for upper extremity lymphedema: a novel severity staging system using dermal backflow (DB) patterns. *Plast Reconstr Surg.* 2011; 128(4):941-7.
81. Yamamoto T, Yoshimatsu H, Narushima M, Yamamoto N, Hayashi A, Koshima I. Indocyanine Green Lymphography Findings in Primary Leg Lymphedema. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2015; 49(1):95-102.
82. Tan IC, Maus EA, Rasmussen JC, Marshall MV, Adams KE, Fife CE et al. Assessment of lymphatic contractile function after manual lymphatic drainage using near-infrared fluorescence imaging. *Arch Phys Med Rehabil.* 2011; 92(5):756-764.
83. Belgrado JP, Vandermeeren L, Valsamis JB, Moraine JJ, Deraemaecker R. Lympho-fluoroscopy as a helpful tool in early detection of subclinical cancer-related secondary lymphoedema. 40th European Congress of Lymphology; 2014 Sep 24-26; Genoa, Italy. *The European Journal of Lymphology and Related Problems.* 2014; 25(71):17.
84. Monnin-Delhom ED, Gallix BP, Achard C, Bruel JM, Janbon C. High resolution unenhanced computed tomography in patients with swollen legs. *Lymphology.* 2002; 35(3):12-8.

85. Gniadecka M. Localization of dermal edema in lipodermatosclerosis, lymphedema, and cardiac insufficiency. High-frequency ultrasound examination of intradermal echogenicity. *J Am Acad Dermatol.* 1996; 35(1):37-41.
86. Petrek JA, Pressman PI, Smith RA. Lymphedema: current issues in research and management. *CA Cancer J Clin.* 2000; 50 (5): 292-307.
87. Golshan M, Smith B. Prevention and management of arm lymphedema in the patient with breast cancer. *J Support Oncol.* 2005; 4(8): 381-6.
88. Leal NF, Carrara HH, Vieira KF, Ferreira CH. Physiotherapy treatments for breast cancer-related lymphedema: a literature review. *Rev Lat Am Enfermagem.* 2009; 17(5): 730-6.
89. Stout Gergich NL, Pfalzer LA, McGarvey C, Springer B, Gerber LH, Soballe P. Preoperative assessment enables the early diagnosis and successful treatment of lymphedema. *Cancer.* 2008; 112(12):2809-19.
90. Sakorafas GH, Peros G, Cataliotti L, Vlastos G. Lymphedema following axillary lymph node dissection for breast cancer. *Surg Oncol.* 2006; 15(3) : 153-65.
91. Cheifetz O, Haley L . Management of secondary lymphedema related to breast cancer. *Can Fam Physician.* 2010; 56 (12): 1277-84.
92. Chang CJ, Cormier JN. Lymphedema interventions: exercise, surgery, and compression devices. *Semin Oncol Nurs.* 2013; 29(1):28-40.
93. Rockson SG. Diagnosis and management of lymphatic vascular disease. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 52(10):799-806.
94. Maclellan RA, Greene AK. Lymphedema. *Semin Pediatr Surg* 2014;23(4):191–7.
95. Lymphoedema Framework. Best Practice for the Management of Lymphoedema. International Consensus. London: MEP Ltd; 2006.
96. Pinel XA, Kirkpatrick SH, Hawkins K, Mondry TE, Johnstone PA. Manipulative therapy of secondary lymphedema in the presence of locoregional tumors. *Cancer.* 2008; 112(4):950-4.
97. Partsch H, Clark M, Mosti G, Steinlechner E, Schuren J, Abel M et al. Classification of compression bandages: practical aspects. *Dermatol Surg.* 2008; 34(5):600-9.

98. National Lymphedema Network. Position statement of the National Lymphedema Network. Topic: the diagnosis and treatment of lymphedema. Available from: <http://www.lymphnet.org/pdfDocs/nlntreatment.pdf>. (Accessed Dec 16, 2015)
99. National Lymphedema Network. Position statement of the National Lymphedema Network. Topic: exercise. Available from: <http://www.lymphnet.org/pdfDocs/nlnexercise.pdf> (Accessed Dec 17, 2015)
100. Kwan ML, Cohn JC, Armer JM, Stewart BR, Cormier JN. Exercise in patients with lymphedema: a systematic review of the contemporary literature. *J Cancer Surviv.* 2011; 5(4):320–36.)
101. Markes M Brockow T, Resch KL. Exercise for women receiving adjuvant therapy for breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006; (4) :CD005001.
102. McKenzie DC, Kalda AL. Effect of upper extremity exercise on secondary lymphedema in breast cancer patients: a pilot study. *J Clin Oncol.* 2003; 21(3):463-6.
103. Ahmed RL, Thomas W, Yee D, Schmitz KH. Randomized controlled trial of weight training and lymphedema in breast cancer survivors. *J Clin Oncol.* 2006; 24(18): 2765-72.
104. Sagen A, Karesen R, Risberg MA. Physical activity for the affected limb and arm lymphedema after breast cancer surgery. A prospective, randomized controlled trial with two years follow-up. *Acta Oncol.* 2009; 48 (8):1102-10.
105. Schmitz KH, Ahmed RL, Troxel A, Cheville A, Smith R, Lewis-Grant L et al. Weight lifting in women with breast-cancer-related Lymphedema. *N Engl J Med.* 2009; 361(7): 664-73.
106. Leduc O, Leduc A. Rehabilitation protocol in upper limb lymphedema. *Ann Ital Chir.* 2002; 73(5):479-84.
107. Moattari M, Jaafari B, Talei A, Piroozi S, Tahmasebi S, Zakeri Z. The effect of combined decongestive therapy and pneumatic compression pump on lymphedema indicators in patients with breast cancer related lymphedema. *Iran Red Crescent Med J.* 2012; 14(4):210-7
108. Szuba A, Achalu R, Rockson SG. Decongestive lymphatic therapy for patients with breast carcinoma-associated lymphedema. A randomized, prospective study of a role for adjunctive intermittent pneumatic compression. *Cancer.* 2002; 95(11):2260–7.

109. Rodrick JR, Poage E, Wanchai A, Stewart BR, Cormier JN, Armer JM. Complementary, alternative, and other noncomplete decongestive therapy treatment methods in the management of lymphedema: a systematic search and review. *PM R*. 2014; 6(3):250-74.
110. Ridner SH, Poage-Hooper E, Kanar C, Doersam JK, Bond SM, Dietrich MS. A pilot randomized trial evaluating low-level laser therapy as an alternative treatment to manual lymphatic drainage for breast cancer-related lymphedema. *Oncol Nurs Forum*. 2013; 40(4):383-93.
111. Cariati CJ, Anderson SN, Gannon BJ, Piller NB. Treatment of postmastectomy lymphedema with low-level laser therapy: a double blind, placebo-controlled trial. *Cancer*. 2003; 98(6):1114-22
112. Kozanoglu E, Basaran S, Paydas S, Sarpel T. Efficacy of pneumatic compression and low-level laser therapy in the treatment of postmastectomy lymphoedema: a randomized controlled trial. *Clinical Rehabilitation*. 2009; 23 (2): 177-24.
113. Kaviani A, Fateh M, Yousefi Nooraie R, Alinagi-zadeh MR, Ataie Fashtami L. Low-level laser therapy in management of postmastectomy lymphedema. *Lasers Med Sci*. 2006; 21(2):90-4.
114. Ahmed Omar MT, Abd-El-Gayed Ebid A, El Morsy AM. Treatment of post-mastectomy lymphedema with laser therapy: double blind placebo control randomized study. *J Surg Res*. 2011; 165(1):82-90.
115. Smoot B, Chiavola-Larson L, Lee J, Manibusan H, Allen DD. Effect of low-level laser therapy on pain and swelling in women with breast cancer-related lymphedema: a systematic review and meta-analysis. *J Cancer Surviv*. 2015; 9(2): 287-304.
116. Tsai HJ, Hunc HC, Yang JL, Huang CS, Tsauo JY. Could Kinesio tape replace the bandage in decongestive lymphatic therapy for breast-cancer-related lymphedema? A pilot study. *Support Care Cancer*. 2009; 17(11):1353-60.
117. Shaw C, Mortimer P, Judd PA. A randomized controlled trial of weight reduction as a treatment for breast cancer-related lymphedema. *Cancer*. 2007; 110(8):1868-74.
118. Casley-Smith JR, Morgan RG, Piller NB. Treatment of lymphedema of the arms and legs with 5,6-benzo-[alpha]-pyrone. *N Engl J Med*. 1993; 329(16):1158-63.

119. Loprinzi CL, Kugler JW, Sloan JA, Rooke TW, Quella SK, Novotny P et al. Lack of effect of coumarin in women with lymphedema after treatment for breast cancer. *N Engl J Med.* 1999; 340(5):346-50.
120. Pecking AP, Février B, Wargon C, Pillion G. Efficacy of Daflon 500 mg in the treatment of lymphedema (secondary to conventional therapy of breast cancer). *Angiology.* 1997; 48(1):93-8.
121. Ogawa Y, Yoshizumi M, Kitagawa T, Kitaichi T, Katoh I, Hisaeda H et al. Investigation of the mechanism of lymphocyte injection therapy in treatment of lymphedema with special emphasis on cell adhesion molecule (L-selectin). *Lymphology.* 1999; 32(4):151-6
122. Karkkainen MJ, Saaristo A, Jussila L, Karila KA, Lawrence EC, Pajusola K et al. A model for gene therapy of human hereditary lymphedema. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001; 98(22):12677-82.
123. Cormier JN, Rourke L, Crosby M, Chang D, Armer J. The surgical treatment of lymphedema: a systematic review of the contemporary literature (2004-2010). *Ann Surg Oncol.* 2012; 19(2):642-51.
124. Gallagher D, Visser M, Sepúlveda D, Pierson RN, Harris T, Heymsfield SB. How useful is body mass index for comparison of body fatness across age, sex, and ethnic groups? *Am J Epidemiol.* 1996; 143(3):228-39.
125. Hamner JB, Fleming MD. Lymphedema therapy reduces the volume of edema and pain in patients with breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2007; 14(6):1904-8.
126. Hudak PL, Amadio PC, Bombardier C, and the Upper Extremity Collaborative Group (UECG). Development of an upper extremity outcome measure: The DASH (disabilities of the arm, shoulder, and hand). *Am J Ind Med.* 1996; 29(6):602-8.
127. Jester A, Harth A, Wind G, German G, Sauerbier M. Disabilities of the arm, shoulder and hand (DASH) questionnaire: Determining functional activity profiles in patients with upper extremity disorders. *J Hand Surg Br.* 2005; 30(1): 23-8.
128. Hjermstad MJ, Fayers PM, Haugen DF, Caraceni A, Hanks GW, Loge JH et al. Studies comparing Numerical Rating Scales, Verbal Rating Scales, and Visual Analogue Scales for assessment of pain intensity in adults: a systematic literature review. *J Pain Symptom Manage.* 2011; 41(6):1073-93.

129. Gottrup H, Andersen J, Arendt-Nielsen L, Jensen TS. Psychophysical examination in patients with post-mastectomy pain. *Pain*. 2000; 87 (3): 275-84.
130. Coster S, Poole K, Fallowfield J. The validation of a quality of life scale to assess the impact of arm morbidity in breast cancer patient post-operatively. *Breast Cancer Res Treat*. 2001; 68(3):273-82.
131. Dayes IS, Levine MN, Julian JA, Pritchard KI, D'Souza DP, Kligman L et al. Lymphedema in women with breast cancer: characteristics of patients screened for a randomized trial. *Breast Cancer Res Treat*. 2008; 110(2):337-42.
132. King M, Deveaux A, White H, Rayson D. Compression garments versus compression bandaging in decongestive lymphatic therapy for breast cancer-related lymphedema: a
133. Szuba A, Cooke JP, Yousuf S, Rockson SG. Decongestive lymphatic therapy for patients with cancer-related or primary lymphedema. *Am J Med*. 2000; 109(4):296-300.
134. Buragadda S, Alhusaini AA, Melam GR, Arora N. Effect of complete decongestive therapy and a home program for patients with post mastectomy lymphedema. *J Phys Ther Sci*. 2015; 27(9):2743-8.
135. Didem K, Ufuk YS, Serdar S, Zümre A. The comparison of two different physiotherapy methods in treatment of lymphedema after breast surgery. *Breast Cancer Res Treat*. 2005; 93(1):49-54.
136. Haghghat S, Lotfi-Tokaldany M, Yunesian M, Akbari ME, Nazemi F, Weiss J. Comparing two treatment methods for post mastectomy lymphedema: complex decongestive therapy alone and in combination with intermittent pneumatic compression. *Lymphology*. 2010; 43(1):25-33.
137. Fife CE, Davey S, Maus EA, Guilliod R, Mayrovitz HN. A randomized controlled trial comparing two types of pneumatic compression for breast cancer-related lymphedema treatment in the home. *Support Care Cancer*. 2012; 20 (12): 3279-86.
138. Wilburn O, Wilburn P, Rockson SG. A pilot, prospective evaluation of a novel alternative for maintenance therapy of breast cancer-associated lymphedema [ISRCTN76522412]. *BMC Cancer*. 2006; 6:84.
139. Pilch U, Wozniowski M, Szuba A. Influence of compression cycle time and number of sleeve chambers on upper extremity lymphedema volume reduction during intermittent pneumatic compression. *Lymphology*. 2009; 42 (1):26-35.

140. Ridner SH, Murphy B, Deng J, Kidd N, Galford E, Bonner C et al. A randomized clinical trial comparing advanced pneumatic truncal, chest, and arm treatment to arm treatment only in self-care of arm lymphedema. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;131(1): 147-58.
141. Randheer S, Kadambari D ; Srinivasan K, Bhuvanewari V, Bhanumathy M, Salaja R. Comprehensive decongestive therapy in postmastectomy lymphedema: an Indian perspective. *Indian J Cancer.* 2011; 48(4): 397-402.
142. Andersen L, Højris I, Erlandsen M, Andersen J. Treatment of breast-cancer-related lymphedema with or without manual lymphatic drainage-a randomized study. *Acta Oncol.* 2000; 39(3):399-405.
143. Sierla R, Lee TS, Black D, Kilbreath SL. Lymphedema following breast cancer: regions affected, severity of symptoms, and benefits of treatment from the patients' perspective. *Clin J Oncol Nurs.* 2013; 17(3):325-31.
144. Karadibak D, Yavuzsen T, Saydam S. Prospective trial of intensive decongestive physiotherapy for upper extremity lymphedema. *J Surg Oncol.* 2008; 97(7):572-7.
145. Labour Force Survey. Final results. Agency for statistics of Bosnia and Hercegovina; 2015. Aveliable from: http://www.bhas.ba/tematskibilteni/ARS_2015_BiH.pdf (Accessed Dec 15, 2015)
146. Damstra RJ, Partsch H. Compression therapy in breast cancer-related lymphedema: A randomized, controlled comparative study of relation between volume and interface pressure changes. *J Vasc Surg.* 2009; 49(5):1256-63.
147. Zore Z, Stanec M, Milas I, Penavić I, Oresić T, Roth A et al. Epidemiology of invasive breast cancer according to histopathologic and immunohistochemistry prognostic factors. *Acta Med Croat.* 2012; 66(4):315-20.[Croatian]
148. Lobbezoo D, Truin W, Voogd A, Roumen R, Vreugdenhil G, Dercksen MW et al. The role of histological subtype in hormone receptor positive metastatic breast cancer: similar survival but different therapeutic approaches. *Oncotarget* . Epub 2016 Apr 19.
149. Fu MR, Axelrod D, Cleland CM, Qiu Z, Guth AA, Kleinman R et al. Symptom report in detecting breast cancer-related lymphedema. *Breast Cancer (Dove Med Press).* 2015; 7:345–352.

150. Koul R, Dufan T, Russell C, Guenther W, Nugent Z, Sun X et al. Efficacy of complete decongestive therapy and manual lymphatic drainage on treatment-related lymphedema in breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007; 67(3):841-6.
151. Forner-Cordero I, Munoz-Langa J, Forner-Cordero A, DeMiguel-Jimeno JM. Predictive factors of response to decongestive therapy in patients with breast-cancer-related lymphedema. *Ann Surg Oncol.* 2010; 17(3):744–51.
152. Mondry TE, Riffenburgh RH, Johnstone PA. Prospective trial of complete decongestive therapy for upper extremity lymphedema after breast cancer therapy. *Cancer J.* 2004; 10(1):42-8.
153. Vignes S, Porcher R, Arrault M, Dupuy A. Long-term management of breast cancer-related lymphedema after intensive decongestive physiotherapy. *Breast Cancer Res Treat.* 2007; 101(3): 285-90.
154. Vignes S, Porcher R, Arrault M, Dupuy A. Factors influencing breast cancer-related lymphedema volume after intensive decongestive physiotherapy. *Support Care Cancer.* 2011; 19(7): 935-40.
155. Lasinski BB, McKillip Thrift K, Squire D, Austin MK, Smith KM, Wanchai A et al. A systematic review of the evidence for complete decongestive therapy in the treatment of lymphedema from 2004 to 2011. *PM R.* 2012; 4(8):580-601.
156. Ko DS, Lerner R, Klose G, Cosimi AB. Effective treatment of lymphedema of the extremities. *Arch Surg.* 1998; 133 (4):452-8).
157. Yamamoto R, Yamamoto T. Effectiveness of the treatment-phase of two-phase complex decongestive physiotherapy for the treatment of extremity lymphedema. *Int J Clin Oncol.* 2007; 12(6):463-8.
158. Ezzo J, Manheimer E, McNeely ML, Howell DM, Weiss R, Johansson KI, et al. Manual lymphatic drainage for lymphedema following breast cancer treatment. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; 5:CD003475).
159. Singh B, Disipio T, Peake J, Hayes SC. Systematic Review and Meta-Analysis of the Effects of Exercise for Those With Cancer-Related Lymphedema. *Arch Phys Med Rehabil.* 2016; 97(2):302-15.

160. Dini D, Del Mastro L, Gozza A, Lionetto R, Garrone O, Forno G et al. The role of pneumatic compression in the treatment of postmastectomy lymphedema. A randomized phase III study. *Ann Oncol.* 1998; 9(2):187-90).
161. Szolonyk G, Lakatos B, Keskeny T, Varga E, Varga M, Dobozy A et al. Intermittent pneumatic compression acts synergistically with manual lymphatic drainage in complex decongestive physiotherapy for breast cancer treatment-related lymphedema. *Lymphology.* 2009; 42(4):188-94.
162. Johansson K, Lie E, Ekdahl C, Lindfeldt J. A randomized study comparing manual lymph drainage with sequential pneumatic compression for treatment of postoperative arm lymphedema. *Lymphology.* 1998; 31(2):56-64.
163. Uzkeser H, Karatay S, Erdemci B, Koc M, Senel K. Efficacy of manual lymphatic drainage and intermittent pneumatic compression pump use in the treatment of lymphedema after mastectomy: a randomized controlled trial. *Breast Cancer.* 2015; 22(3):300-7.
164. Vanscheidt W, Ukat A, Partsch H. Dose-response of compression therapy for chronic venous edema-higher pressures are associated with greater volume reduction: two randomized clinical studies. *J Vasc Surg.* 2009; 49(2):395-402.
165. 165. Feldman JL, Stout NL, Wanchai A, Stewart BR, Cormier JN, Armer JM. Intermittent pneumatic compression therapy: a systematic review. *Lymphology.* 2012; 45(1):13-25.
166. Leduc O, Leduc A, Bourgeois P, Belgrado JP. 1998. The physical treatment of upper limb edema. *Cancer.* 1998; 83(12 Suppl American):2835-9.
167. Hwang KH, Jeong HJ, Kim GC, Sim YJ. Clinical effectiveness of complex decongestive physiotherapy for malignant lymphedema: a pilot study. *Ann Rehabil Med.* 2013; 37(3):396-402.
168. Moattari M, Jaafari B, Talei A, Tabatabaee H, Piruzi S, Tahmasebi S et al. The effect of combined decongestive therapy and pneumatic compression pump on lymphedema indicators in patients with lymphedema secondary to breast cancer treatment: a randomized clinical control trial. *Breast J.* 2013; 19(1):114-5.

169. Bulley C, Coutts F, Blyth C, Jack W, Chetty U, Barber M et al. A Morbidity Screening Tool for identifying fatigue, pain, upper limb dysfunction and lymphedema after breast cancer treatment: a validity study. *Eur J Oncol Nurs*. 2014; 18(2):218-27.
170. Buragadda S, Alhusaini AA, Melam GR, Arora N. Effect of complete decongestive therapy and a home program for patients with post mastectomy lymphedema. *J Phys Ther Sci*. 2015; 27(9):2743-8.
171. Sagen A, Kaaresen R, Sandvik L Thune I, Risberg MA. Upper limb physical function and adverse effects after breast cancer surgery: a prospective 2.5-year follow-up study and preoperative measures. *Arch Phys Med Rehabil*. 2014; 95(5):875-81.
172. Do JH, Kim W, Cho YK, Lee J, Song EJ, Chun ZM, Jeon JY. Effects of resistance exercises and complex decongestive therapy on arm function and muscular strenght in breast cancer related lymphedema. *Lymphology*. 2015; 48(4):184-96.
173. Roberts HC, Denison HJ, Martin HJ, Patel HP, Syddall H, Cooper C, Sayer AA. A review of the measurement of grip strength in clinical and epidemiological studies: towards a standardised approach. *Age Ageing*. 2011; 40(4): 423-9.
174. Tashjian RZ, Deloach J, Porucznik CA, Powell AP. Minimal clinically important differences (MCID) and patient acceptable symptomatic state (PASS) for visual analog scales (VAS) measuring pain in patients treated for rotator cuff disease. *J Shoulder Elbow Surg*. 2009; 18(6):927-32.
175. Bird SB, Dickson EW. Clinically significant changes in pain along the visual analog scale. *Ann Emerg Med*. 2001; 38(6):639-43.