

UNIVERZITET U BEOGRADU  
MEDICINSKI FAKULTET

Jelena J. Janković

UTICAJ HIRURŠKOG LEČENJA NA  
FUNKCIONALNE I STRUKTURALNE  
POREMEĆAJE RESPIRATORNOG TRAKTA  
BOLESNIKA SA AHALAZIJOM

DOKTORSKA DISERTACIJA

Beograd, 2024.

UNIVERSITY OF BELGRADE  
FACULTY OF MEDICINE

Jelena J. Janković

INFLUENCE OF SURGICAL TREATMENT ON  
FUNCTIONAL AND STRUCTURAL  
DISORDERS OF THE RESPIRATORY TRACT  
OF PATIENTS WITH ACHALASIA

DOCTORAL DISSERTATION

Belgrade, 2024.

MENTOR:

Prof. dr Branislava Milenković  
Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

KOMENTOR:

Doc dr Ognjan Skrobić  
Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

ČLANOVI KOMISIJE:

Prof dr Ruža Stević  
Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

Doc dr Spasoje Popević  
Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

Doc dr Marija Vukoja Kojičić  
Medicinski fakultet, Univerzitet u Novom Sadu

Datum odbrane: \_\_\_\_\_

## ZAHVALNOST

... najpre dugujem svojim mentorima Prof dr Branislavi Milenković i Doc dr Ognjanu Skrobiću, za svu podršku u profesionalnom radu, nesebičnom znanju, konstruktivnim sugestijama i savetima tokom celokupnog istraživanja i izrade doktorske disertacije

... članovima Komisije za izradu doktorske disertacije i članovima Komisije za odbranu doktorske disertacije Prof dr Ruži Stević, Doc dr Spasoju Popeviću i Doc dr Mariji Vukoji, na izvanrednoj saradnji, nesebičnoj podršci i dragocenim savetima

... kolegama hirurzima sa Klinike za digestivnu hirurgiju na pomoći, saradnji i požrtvovanom radu bez kojih ovaj rad ne bi bio moguć

.... kolegama radiolozima na nesebičnom znanju, sugestijama i profesionalnim savetima

...svim kolegama i medicinskim sestrama iz službe Funkcionalne dijagnostike Klinike za pulmologiju UKCS za uloženi trud, vreme, pomoć i podršku

... mojoj porodici na razumevanju i ljubavi, na neizmernoj podršci tokom izrade doktorske disertacije

Učinili ste da ove dane pamtim sa ponosom i sećaću ih se sa velikim zadovoljstvom.

Takođe se zahvaljujem koautorima radova koji su proizašli kao rezultat istraživanja u okviru ove doktorske teze jer su učestvovali u:

1. Kreiranju koncepta teze: prof. dr Branislava Milenković, doc dr Ognjan Skrobić;
2. Prikupljanju podataka: dr Nenad Ivanović;
3. Formalnoj analizi: prof. dr Branislava Milenković , kl. ass Jelena Milin Lazović;
4. Istraživanju: kl ass Ivana Buha, Doc dr Ognjan Skrobić;
5. Metodologiji: kl. ass Jelena Milin Lazović;
6. Superviziji: prof. dr Branislava Milenković, doc dr Ognjan Skrobić;
7. Pisanju – originalni nacrt: prof. dr Branislava Milenković, doc dr Ognjan Skrobić;
8. Pisanju- recenzija i uređivanje: prof. dr Branislava Milenković.

# UTICAJ HIRURŠKOG LEČENJA NA FUNKCIONALNE I STRUKTURALNE POREMEĆAJE RESPIRATORNOG TRAKTA BOLESNIKA SA AHALAZIJOM

## SAŽETAK

**Uvod/Cilj:** Ahalazija predstavlja hronični idiopatski motorni poremećaj motiliteta jednjaka sa odsustvom peristaltike tela jednjaka. Posledično dolazi do pojave nemogućnosti relaksacije donjeg ezofagealnog sfinktera (DES). Globalno, incidenca ahalazije je niska oko 1.6 na 100.000 stanovnika. Etiologija je još uvek nepoznata. Nastaje kao posledica selektivnog oštećenja, gubitka ili nedostatka inhibitornih simpatičkih neurona u mijenteričkom pleksusu distalnog dela jednjaka i DES sa posledičnom inflamacijom. Usled gubitka inhibitornih neurona koji inače oslobađaju vazokativni intestinalni peptid i azot oksid kao miorelaksante, postganglijski ekscitatorni neuroni koji luče acetilholin ostaju očuvani. Ovaj disbalans neurona posledično dovodi do dominacije ekscitatornih neurona sa lučenjem medijatora i izraženije kontrakcije mišića DES, uzrokujući nemogućnost opuštanja DES i poremećaja peristaltike tela jednjaka. Kod ovog poremećaja, usled odsustva peristaltike, dolazi do zastoja nesvarene hrane i tečnosti u proširenom delu jednjaka, preliivanja u traheobronhijalno stablo uz aspiraciju sadržaja što uzrokuje pojavu gastrointestinalnih i respiratornih tegoba. Najčešće opisivani gastrointestinalni simptomi su: disfagija, regurgitacija, povraćanje, gubitak u telesnoj težini i retrosternalni bol. Najčešći respiratorni simptomi su: neproduktivni iritirajući kašalj, promuklost, zviždanje u grudima, dispneja, osećaj suvoće grla, bol u sredogrudju, a ređe pojava stridora koji je opisan u vidu pojedinačnih slučajeva. Usled kompresije dilatiranog jednjaka ili učestalih mikroaspiracija mogu nastati funkcionalne i strukturalne promene u plućima. Cilj ovog istraživanja je ispitivanje uticaja hirurškog lečenja na parametre plućne funkcije kod pacijenata sa ahalazijom i povezanost sa strukturalnim poremećajima.

**Metod:** Ovim istraživanjem je obuhvaćeno 114 pacijenata sa manometrijski postavljenom dijagnozom ahalazije koji su operativno lečeni na Klinici za digestivnu hirurgiju, Univerzitetskog Kliničkog centra Srbije u periodu od 2014 do 2019. godine. Dijagnoza ahalazije je morala biti postavljena pre uključivanja u studiju na osnovu kliničkih, radiografskih i endoskopskih metoda, uz određivanje podtipa ahalazije. Zlatni standard za postavljanje dijagnoze ahalazije i određivanje podtipova je manometrija koja je učinjena svim pacijentima. Tokom pregleda pulmologa je učinjeno ispitivanje plućne funkcije: spirometrija, difuzijski kapacitet za ugljen monoksid (CO), telesna pletizmografija u odseku Funkcionalne dijagnostike Klinike za pulmologiju. Od radiografskih imidžing metoda učinjene su radiografija toraksa i skener grudnog koša.

**Rezultati:** Više od polovine pacijenata je imala respiratorne tegobe. Trajanje tegoba i dijametar ezofagusa su bili najduži kod podtipa 3. Pacijenti sa dužim trajanjem tegoba su imali niže vrednosti DLCO. Pacijenti sa fibroznim promenama, GGO i hroničnim promenama na skeneru grudnog koša su imali statistički značajno veći dijametar jednjaka. TLC se statistički značajno razlikovao između grupa, sa najvišim vrednostima kod podtipa 2 ahalazije. Učestalost smanjenja hiperinflacije nakon operacije je bila najniža kod podtipa 3 ahalazije. Poboljšanje FVC je bilo statistički značajno u odnosu na nezatno poboljšanje prosečnih vrednosti FEV1 (%). Opisan je novi entitet pseudohiperinflacije sa 3 nivoa dokaza. TLC, RV, ITGV, RV/TLC vrednosti parametara preoperativno su bile značajno više kod pacijenata sa pseudohiperinflacijom. Zabeležene su značajno veće prosečne vrednosti TLC, RV i RV/TLC pacijenata koji su bili u grupi sa potvrđenom pseudohiperinflacijom mereno body pletizmografijom u odnosu na prosečne

vrednosti TLC, RV, RV/TLC kod istih pacijenata koji su mereni metodom dilucije. Kod pacijenata kojima je verifikovana hiperinflacija (ali nisu imali CT nalaz emfizema, kompresiju na traheju ili opstrukciju na spiroemtrijskom nalazu koji bi opravdali hiperinflaciju), pseudohiperinflacija je dokazana kod 73.6%. Statistički značajno poboljšanje pseudohiperinflacije je verifikovano postoperativno na račun podtipa 2. Plato u inspirijumu na spirometrijskoj krivulji protok volumen je verifikovan kod pacijenata koji su imali megaezofagus, dok su ostali imali plato u ekspirijumu. Dokazana je statistička korelacija postojanja platoa na krivulju protok-volumen i PEF manji od 80%. **Zaključak:** U ispitivanoj grupi više od polovine pacijenata, nezavisno za podtip ahalazije, je imalo neki od funkcionalnih i/ili strukturalnih plućnih abnormalnosti. Doprinos ove studije se ogleda u činocima da smo analizom rezultata ukazali na uticaj ahalazije na ekstraefagealne komponente, te ad rana dijagnostika strukturalnih i funkcionalnih plućnih poremećaja i blagovremeno lečenje i rehabilitacija ovih pacijenata poboljšava kvalitet života. Na taj način dovodeći do samnjenja tegoba a ističući mogućnost neadekvatne dijagnoze opstruktivnih bolesti pluća na osnovu dobijenih nalaza testova plućne funkcije (psudohiperinflacije ili bronhopstrukcije).

**Ključne reči:** ahalazija, hiperinflacija, spirometrija, telesna pletizmografija, skener grudnog koša, hirurško lečenje

**Naučna oblast:** Medicina

**Uža naučna oblast:** Pulmologija

**UDK broj:** \_\_\_\_\_

# INFLUENCE OF SURGICAL TREATMENT ON FUNCTIONAL AND STRUCTURAL DISORDERS OF THE RESPIRATORY TRACT OF PATIENTS WITH ACHALASIA

## ABSTRACT

**Introduction/Aim:** Achalasia is a chronic idiopathic motor disorder of esophageal motility with absence of peristalsis of the esophagus. As a result, the inability to relax the lower esophageal sphincter (DES) occurs. Globally, the incidence of achalasia is low, about 1.6 per 100,000 population. The etiology is still unknown. It occurs as a result of selective damage, loss or lack of inhibitory sympathetic neurons in the myenteric plexus of the distal part of the esophagus and DES with consequent inflammation. Due to the loss of inhibitory neurons that normally release vasoactive intestinal peptide and nitric oxide as myorelaxants, postganglionic excitatory neurons that secrete acetylcholine remain preserved. This imbalance of neurons consequently leads to the predominance of excitatory neurons with the secretion of mediators and more pronounced contraction of the DES muscle, causing the inability to relax the DES and disruption of the peristalsis of the esophagus. In this disorder, due to the absence of peristalsis, there is a stagnation of undigested food and liquid in the dilated part of the esophagus, overflowing into the tracheobronchial tree with aspiration of the contents, which causes gastrointestinal and respiratory symptoms. The most frequently described gastrointestinal symptoms are: dysphagia, regurgitation, vomiting, weight loss and retrosternal pain. The most common respiratory symptoms are: non-productive irritating cough, hoarseness, wheezing, dyspnea, feeling of dryness in the throat, chest pain and rarely the appearance of stridor, which has been described in individual cases. Functional and structural changes in the lungs can occur due to compression of the dilated esophagus or frequent microaspirations. The aim of this research is to examine the impact of surgical treatment on lung function parameters in patients with achalasia and the association with structural disorders.

**Method:** This research included 114 patients with a manometric diagnosis of achalasia who were surgically treated at the Clinic for Digestive Surgery, University Clinical Center of Serbia in the period from 2014 to 2019. The diagnosis of achalasia had to be established before inclusion in the study based on clinical, radiographic and endoscopic methods, with determination of the subtype of achalasia. The gold standard for diagnosing achalasia and determining subtypes is manometry, which was performed on all patients. During the pulmonologist's examination, pulmonary function tests were performed: spirometry, diffusion capacity for carbon monoxide (CO), body plethysmography in the Functional Diagnostics Department of the Pulmonology Clinic. Of the radiographic imaging methods, chest radiography and chest scan were performed.

**Results:** More than half of the patients had respiratory symptoms. The duration of symptoms and the diameter of the esophagus were the highest/longest in subtype 3. Patients with longer duration of symptoms had lower DLCO values. Patients with fibrosis changes, GGO and chronic changes on the chest CT scan had a statistically significantly larger diameter of the esophagus. TLC was statistically significantly different between groups, with the highest values in achalasia subtype 2. The rate of reduction of hyperinflation after surgery was lowest in subtype 3 achalasia. The improvement in FVC was statistically significant compared to the slight improvement in average FEV1 values (%). A new entity of pseudohyperinflation is described with three levels of evidence. TLC, RV, ITGV, RV/TLC parameter values preoperatively were significantly higher in patients with pseudohyperinflation. Significantly higher average values of TLC, RV and RV/TLC of



patients who were in the group with confirmed pseudohyperinflation measured by body plethysmography were recorded compared to the average values of TLC, RV, RV/TLC in the same patients who were measured by the dilution method. In patients who had verified hyperinflation (but did not have CT findings of emphysema, tracheal compression, or obstruction on spirometry that would justify hyperinflation), pseudohyperinflation was proven in 73.6%. A statistically significant improvement in pseudohyperinflation was verified postoperatively at the expense of subtype 2. A plateau in inspiration on the spirometry flow volume curve was verified in patients who had megaesophagus, while the others had a plateau in expiration part. A statistical correlation between the existence of a plateau on the flow-volume curve and a PEF less than 80% has been proven.

**Conclusion:** In the studied group, more than half of the patients, regardless of the achalasia subtype, had some functional and/or structural pulmonary abnormalities. The contribution of this study reflected in the factors that, by analyzing the results, we pointed out the influence of achalasia on extra-esophageal components, and early diagnosis of structural and functional lung disorders and timely treatment and rehabilitation of these patients improves the quality of life. In this way, leading to a reduction of symptoms and highlighting the possibility of inadequate diagnosis of obstructive lung diseases based on the results of pulmonary function tests (pseudohyperinflation or broncho-obstruction).

**Key words:** achalasia, hyperinflation, spirometry, body plethysmography, chest CT scan, surgical treatment

**Scientific field:** Medicine

**Special topic:** Pulmonology

**UDK number:** \_\_\_\_\_

## SADRŽAJ

1. AHALAZIJA .....	1
1.1 Istorijske činjenice o ahalaziji .....	1
1.2 Definicija i patogeneza ahalazije.....	1
1.3 Klinička slika- gastrointesinalni i respiratorni simptomi .....	4
1.4 Dijagnostičke procedure .....	7
1.5 Testovi plućne funkcije .....	11
1.6 Medikamentozno i operativno lečenje ahalazije .....	13
2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA .....	16
3. MATERIJAL I METODE .....	17
3.1 Klinička metodologija .....	17
3.2 Statistička metodologija .....	19
4. REZULTATI ISTRAŽIVANJA .....	20
4.1 Deskriptivni pokazatelji kohortne studije.....	20
4.2 Korelacija funkcijskih, kliničkih i radiografskih pokazatelja .....	25
4.2.1 Poređenje parametara prema prisustvu i odsustvu pseudohiperinflacije .....	33
4.3 Korelacija postojanja platoa sa kliničkim, endoskopskim i radografskim nalazima .....	39
5. DISKUSIJA .....	43
6. ZAKLJUČAK.....	51
7. LITERATURA .....	52

# 1. AHALAZIJA

## 1.1 Istorijske činjenice o ahalaziji

Ahalazija je grčki naziv za nemogućnost opuštanja tj relaksacije. Prvi put je termin upotrebljen pre više od 300 godina pre nove ere.

Sir Thomas Willis je prvi opisao ahalaziju 1674.godine kod svog pacijenta, kao funkcionalnu opstrukciju jednjaka na nivou sfinktera kardije i stoga je nazvao kardiospazam (1).

Prvi zabeleženi uspešan način mehaničkog lečenja ahalazije, bio je pomoću sunđera koji je bio pričvršćen za kitovu kost. Kost je bila provučena kroz jednjak, što je dovelo do dilatacije sfinktera. Nemački hirurg Ernest Heller je 1913.godine izveo prvu uspešnu ezofagomiotomiju za lečenje ovog poremećaja u vidu prednje i zadnje miotomije (2). Po njemu je i operativni zahvat nazvan Hellerova miotomija i ostala operativna metoda izbora u lečenju ovog poremećaja.

Zaaijer je 1923.godine je modifikovao ovu operativnu tehniku učinivši samo prednju miotomiju sa podjednako uspešnim efektom rešavanja kardiospazma (3).

Sir Arthur Hurst je 1927.godine prvi put upotrebio termin ahalazija i dao ime ovom poremećaju, prema već pomenutoj grčkoj reči i objasnio da je u osnovu nemogućnost relaksacije a ne postojanje kardiospazma (4).

Shimi i saradnici su 1991.godine po prvi put opisali laproskopski pristup za ezofagomiotomiju. Kod pacijenta je postignuto potpuno rešavanje disfagije i postoperativno nije bilo neželjenih simptoma uključujući gastroezofagealni refluks (GERB) (5). Prednosti laparoskopske kardiomiotomije je smanjenje hirurškog reza sa kraćim vremenom hospitalizacije i bržim oporavkom.

Od tada sprovedene su brojna istraživanja i studije o kliničkoj slici, podtipovima ahalazije, oblicima lečenja ove bolesti, modifikacije operativnih tehnika, uspešnosti lečenja i komplikacija, uticaj na druge sisteme organa- strukturalne i funkcionalne poremećaje pluća, uticaj na psihičko stanje bolesnika sa ahalazijom i na kvalitet života pacijenata sa ovim poremećajem. Veobuhvatna korist lečenja ahalazije je neprocenjiva za pacijente sa ovim poremećajem.

## 1.2 Definicija i patogeneza ahalazije

Ahalazija se definiše kao hronični idiopatski motorni premećaj motiliteta jednjaka sa odsustvom peistaltike tela jednjaka. Posledično dolazi do pojave nemogućnosti relaksacije donjeg ezofagelanog sfinktera (DES) (6). Prema podacima iz literature, globalno, incidenca ahalazije je niska oko 1.6 na 100.000 stanovnika, uz podatak o većoj stopi obolelih u Evropi i Severnoj Americi u odnosu na Aziju i ostatak sveta (6, 7). To je relativno redak poremećaj motiliteta jednjaka. Prevalenca ovog oboljenja varira od 1.8 do 12 na 100.000 stanovnika u zavisnosti od dela sveta gde je istraživanje sprovedeno. U Aziji je prevalence upola manja u odnosu na podatke iz istraživanja sprovedenih u Evropi i Americi, naročito u odnosu na centralnu Evropu prema objavljenim podacima (8). Podaci brojnih studija pokazuju da se incidencija i prevalenca nisu menjale u poslednjih pola veka, iako postoje ograničenja obzirom da ne postoje veća istraživanja od oko 50 do 100 pacijenata i nekoliko istraživanja do 300 ispitanika. Potrebne su studije sa većim brojem ispitanika kao i studije praćenja kako bi se dobili noviji podaci.

Ahalazija je hronična bolest sa relativno malom stopom mortaliteta prema istrživanju Smitsa i kolega (9). Značajno je nizak procenat komplikacija nakon operativnog lečenja, koje su najčešće prijavljene kao pojedinačni slučajevi. Najčešće su u vidu pneumomediastinuma, rupture jednjaka na mestu operacije, pneumotoraksa, krvarenja i dr. što ide u prilog male stope mortaliteta (10). Komplikacije se najčešće javljaju već prvog postoperativnog dana te budu relativno brzo zbrinute sa niskim procentom letalnog ishoda. Mortalitet je prema Korejskoj nacionalnoj studiji praćenja od 9

godina, Kima i saradnika kod pacijenata sa ahalazijom povezan sa karcinomima jednjaka (povaćana učestalost i do 3,4 puta) i aspiracionim pneumonijama nakon operativnog zahvata (10,11). Povezanost ahalazije i karcinoma jednjaka može biti usled otežanog pražnjenja dilatiranog jednjaka, staze hrane i inflamacije sluznice. Dokazano je da interval između trenutka postavljanja dijagnoze ahalazije i razvoja karcinoma jednjaka je oko 15 godina (12,13). Prema podacima sprovedenih studija rizik od razvoja karcinoma jednjaka veći kod pacijenata sa ahalazijom nego u opštoj populaciji, do 11 puta u Švedskoj, 10,5 puta u Engleskoj i 8 puta u Japanu. Najčešće patohistološki potvrđen tip karcinoma jednjaka je skvamocelularni karcinom. (10,13).

Troškovi vezani za postavljanje dijagnoze i lečenje novih slučajeva ahalazije rastu sa tim što su pacijenti stariji imaju veći broj komorbiditeta. Prema podacima iz Holandije prosečan trošak je 2283 evra dok je skoro duplo veći trošak kod starijih pacijenata (14).

Ahalazije je češće zastupljen kod pripadnika muškog pola prema podacima Sonnerberga i kolega, dok druge studije nisu pokazale razlike u zastupljenosti među polovima. Smatra se da je možda razlog neznatno većeg procenta obolelih muškog pola zbog životnih navika (alokohol, pušenje, način ishrane) i drugi potencijalni socio-ekonomski razlozi (15).

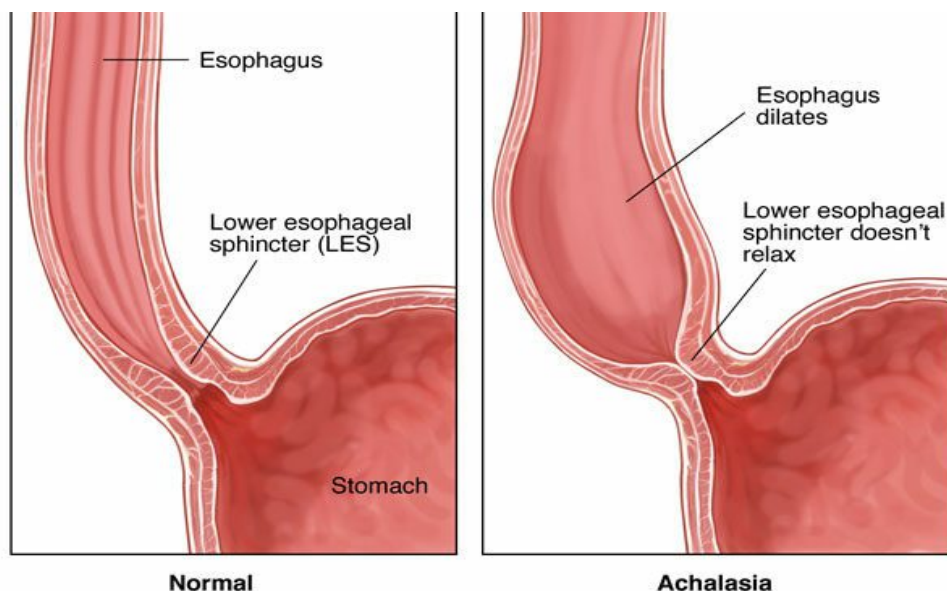
Nema razlike u odnosu na rasu i etničku pripadnost prema podacima iz dostupne literaturе (8).

Dijagnoza ovog poremećaja se može postaviti u bilo kom period života od rođenja do duboke starosti. Najčešće se dijagnoza postavlja u odraslom životnom dobu, kod pacijenata starosti između 30 i 60 godina, ređe u adolescenciji ili detinjstvu. Uglavnom su to stariji pacijenti preko 50 godina starosti, sa brojnim komorbiditetima. Manje od 5% su adolescentni pacijenti (6).

Etiologija je još uvek nepoznata. Postoji više teorija o uzrocima koji dovode do oštećenja mienteričkog spleta nerava jednjaka. Potencijalni uzroci su autoimuna oboljenja, štetne nokse iz okruženja, pušenje, genetske abnormalnosti, stres, bakterijska ili virusna infekcija Herpes zoster virusom ili virusom malih boginja (6, 9). Do sada nisu objavljene veće studije koje su dokazale povezanost sa navedenim patogenima. Mogućnost postojanja autoimmune etiologije ahalazije sproveo je studiju Booy sa istraživanjem prevalencе svih poznatih autoimunih oboljenja i dokazano je da bolesnici sa ahalazijom imaju 5.4 puta veću šansu da obole od šećerne bolesti tip 1, 8.5 puta od hipotireoidizam, 37 od Sjögren-ovog sindroma, 43 puta od sistemskog lupus i čak 259 puta od uveitisa (16). Ovo je ukazalo na značajnu povezanost ahalazije i autoimunih procesa. Što se tiče povezanosti sa drugim oboljenjima neurodegenerativnim i infektivnim su opisani samo kao pojedini slučajevi. Do sada najčvršća teorija o povezanosti ahalazije sa neurotropnom HSV 1 sa predikcijom za skvamozni epitel je opisana uglavnom kod pacijenata sa nižim socio-ekonomskim staležom, mada postoje i brojne kontraceze vezano za ovu teoriju (17). Do oko 2 % pacijenata sa ahalazijom ima familijarnu genezu za ahalaziju. Način nasleđivanja je najverovatnije autozomno recesivan, ali je mali broj sprovedenih studija sa ovim ciljem istraživanja (18).

Ahalazija je hronično, progresivno gastrointestinalno oboljenje, koji se karakteriše odsustvom peristaltike tela jednjaka i nemogućnošću donjeg ezofagealnog sfinktera (DES) da se relaksira tokom akta gutanja kako čvrste tako i tečne hrane (6). Nastaje kao posledica selektivnog oštećenja, gubitka ili nedostatka inhibitornih simpatičkih neurona u mijenteričkom pleksusu distalnog dela jednjaka i DES sa posedičnom inflamacijom. Mijenterički pleksus inače ima ulogu u povećanju toničke kontrakcije zida jednjaka, intenziteta i učestalosti kontrakcija i brzine sprovođenja talasa ekscitacije. Mešutim usled inflamacije u novou DES usled infiltracije citotoksičnih limfocita preko svojih markera inflamacije i aktivacijom sistema komplementa i inflamatorne reakcije dolazi do pojave lanca reakcija u nastanku ahalazije. Tome još jednom ide u prilog teorija o inflamatornom agensu kao uzroku oštećenja ovih vlakana (Herpes virus je dokazano neurotropni virus) koji je najverovatnije okidač u čitavoj kaskadi imunskih reakcija koje dovode posledično do ovog gastrointestinalnog poremećaja (19). Usled gubitka inhibitornih neurona koji inače oslobađaju vazoaktivni intestinalni peptid i azot oksid kao miorelaksante, postganglijski ekscitatorni neuroni koji luče acetilholin ostaju očuvani. Ovaj disbalans neurona posledično dovodi do predominacije ekscitatornih neurona sa lučenjem medijatora i izraženije kontrakcije mišića DES, uzrokujući nemogućnost opuštanja DES i poremećaja peristaltike tela jednjaka (Slika 1).

Proces se sa DES kako bolest napreduje ka terminalnoj fazi, posledično širi na ceo jednjak. Proces degeneracije ćelija mienteričkog plexusa je u početku razvoja bolesti lokalizovan samo u regiji DES, ali sa napredovanjem bolesti proces se širi proksimalno zahvatajući celu dužinu tela jednjaka i posledično dolazi do fibroze zahvaćenog segmenta jednjaka. Step en gubitka broja neurona uglavnom je povezan sa dužinom trajanja same bolesti. Smatra se da ganglionske ćelije praktično ne postoje kod bolesnika kod kojih simptomi ahalazije traju duže od jedne decenije. Proksimalna dilatacija jednjaka nastaje postepeno (6, 20).



Slika 1. Normalan nalaz distalnog dela ezofagusa i DES i nalaz kod ahalazije

Oringer i Stirling su enormno generalizovano tortuozno proširenje lumena jednjaka iznad kontrahovanog DES, usled nedostatka peristaltike i nemogućnosti relaksacije DES, prvi opisali i nazvali megaezofagus. Definisali su ga kao proširenje jednjaka sa dijametrom 8 ili više centimetara (21). Megaezofagus se razvija u oko 10 % neadekvatno lečenih bolesnika, oni imaju lošiju prognozu i kod ovih pacijenata postoji mogućnost da konačni terapijski tretman bude ezofagektomija (22). Najčešće je zastupljen u prva dva tipa ahalazije. Mundre i kolege su u jednogodišnjem praćenju operisanih pacijenata sa ahalazijom koji su bili podeljeni u dve grupe: onih sa (definisano dijametrom preko 6 cm) i onih bez megaezofagusa, zaključili da pacijenti sa megaezofagusom su imali značajno nižu stopu kliničkog uspeha procenjen Eskhart skorom od onih bez megaezofagea. Tkođe, pacijenti sa megaezofageom su imali značajno veću stopu teških neželjenih događaja od onih pacijenata bez megaezofagea (23).

Na radiografiji grudnog koša megaezofagus se uočava kao proširena senka medijastinuma sa hidroareičnim nivoima uz moguću pojavu pomeranja senke medijstina (srčano-sudovne senke) u suprotnu stranu uz potencijalnu kompresiju na traheju i srce.

Kod ovog poremećaja, usled odsustva peristaltike, dolazi do zastoja nesvarene hrane i tečnosti u proširenom delu jednjaka, preliivanja u traheobronhijalno stablo uz aspiraciju sadržaja što uzrokuje pojavu gastrointestinalnih i respiratornih tegoba.

### 1.3 Klinička slika- gastrointestinalni i respiratorni simptomi

Simptomi kod pacijenata sa ahalazijom su dosta nespecifični jer se isti mogu javiti kod brojnih gastrointestinalnih i drugih oboljenja koja ne zahvataju jednjak. Primer su GERB, pankreatitis, karcinom jednjaka i kardije, angina pektoralis, infarkt miokarda. Iz tog razloga može nas navesti na pogrešnu dijagnozu i odložiti dragoceno vreme za adekvatno lečenje. Neretko se ahalazije otkrije slučajno zbog hroničnog kašlja, retrosternalnog bola ili u sklopu preoperativne pripreme za tretman drugih oboljenja.

#### GASTROINTESTINALNI SIMPTOMI:

Najčešće opisivani gastrointestinalni simptomi su: disfagija, regurgitacija, povraćanje, gubitak u telesnoj težini i retrosternalni bol (24, 25).

##### *Disfagija*

Disfagija ili otežano gutanje je najdominantniji simptom kod pacijenata sa ahalazijom i javlja se u čak oko 90% obolelih (19, 25). Gutanje je otežano i za čvrstu i za tečnu hranu sa osećajem zaostajanje hrane iza grudne kosti. Disfagija vremenom progredira a javlja se i paradoksalna disfagija koja predstavlja izraženiju disfagiju za tečnu u odnosu na čvrstu hranu koja je karakteristična za druga gastrointestinalna oboljenja za razliku od ahalazije (19, 25). Disfagija može trajati više godina pre nego se postavi dijagnoza ahalazije, propisujući ovaj simptom stresu, GERB, konzumaciji određenih lekova ili poremećajima štitne žlezde. Prema rezultatima istraživanja Vonga i saradnika period trajanja tegoba do postavljanja prave dijagnoze je oko 2,6 godina (26). Dok prema istraživanju Arbera i kolega to je značajno duži period i do 4,4 godine (27). Objašnjenje za ovako dug period do postavljanja konačne dijagnoze je možda i u tome što disfagija nije patognomoničan simptom samo za ahalaziju već se može javiti i kod karcinoma, polipoze jednjaka, kompresije uvećane štitne žlezde i neuromišićnih oboljenja. Iz tog razloga se može značajno produžiti vreme do prave dijagnoze ahalazije.

##### *Regurgitacija*

Drugi po učestalosti simptom ovog poremećaja motiliteta je regurgitacija, iako se često javlja i kod drugih poremećaja kao što su GERB i hijatusna hernija. Može biti udružena sa bolom ili povraćanjem. Vraćanje nesvarenog sadržaja sa hlorovodoničnom kiselinom se javlja obično kod bolesnika sa skoro kompletnom nefuncionalnosti ezofagealnog sfinktera. Statistički oko 38 % bolesnika sa ahalazijom ima simptome regurgitacije i oseća izraženu gorušicu. Značajno je češća kod ahalazije tip 2 dok je disfagija češća u tipu 3 (28). Regurgitacija se može javiti najčešće nakon obimnijeg obroka usled neprolaska hrane kroz DES, pojačava se savijanjem tela i tokom fizičkog napora. Može se desiti i tokom noći kada se pacijenti često bude zbog suvog nadražajnog kašlja. Regurgitacija je najčešći simptom koji se „vraća“ nakon operacije ahalazije, tipa peroralna endoskopska miotomija jer se ne radi fundoplastika, kao i nakon balon dilatacije (29). Uspeh se procenjuje simptom skorovima tj testovima sa bodovanjem 4 najčešća gastrointestinalna simptoma. Najčešće korišćen je Eskardt skor mada se koriste i drugi upitnici za procenu kvaliteta života ovih pacijenata, pre i nakon operativnog lečenja (30).

## ***Retrosternalni bol***

Retrosternalni bol se javlja u oko 40% obolelih od ahalazije prema istraživanju Laurina-Nettoa (31). Pacijenti ga opisuju kao osećaj žarenja, pečenja iza grudne kosti, konstatntan je, može da se javi spontano u miru i nevezano za doba dana. Mehanizam nastanka nije još detaljno objašnjen ali neki od mogućih objašnjenja za pojavu retrosternalnog bola bi mogli biti: zadržavanje hrane u jednjaku i iritacije sluzokože jednjaka sadržajem, usled nakupljanja hlora-vodonične kiseline, tokom gutanja tečnosti i hrane usled spazma jednjaka i otežanog prolaska iste. Bol se ublažava otvaranjem DES-a i pražnjenjem sadržaja u želudac a to je moguće jedino kada se savlad pritisak na nivou DES (20). Iz ovoga se može zaključiti da je objašnjenje češće pojave bola u tipu 3 prema podacima iz prethodnih istraživanja, upravo zbog spazma jednjaka veće amplitude kao spatičnog oblika ahalazije (27). Ovaj symptom nije visoko specifičan za ahalaziju jer se može javiti i kod drugih gastrointestinalnih oboljenja, kao i kardioloških, pulmoloških i endokrinoloških pormećaja.

## ***Gubitak u telesnoj masi***

Prema studiji Patela i kolega, gubitak u telesnoj težini je treći po učestalosti od svih gastrointestinalnih tegoba i dominantniji je u tipu 3 ahalazije. Svi prethodni simptomi posledično dovode do gubitka u težini. Pacijenti neretko smanjuju ili proređuju obroke upravo zbog navedenih tegoba te posledično dolazi do gubitka u težini. Gubitak u težni za nekoliko godina može biti značajan čak i do 15 kilograma (27). Značajniji gubitak u telesnoj masi može biti okidač za javljanje lekaru i otkrivanja uzroka tj ahalazije.

## **RESPIRATORNI SIMPTOMI:**

Kod pacijenata sa ahalazijom mogu se javiti i brojne respiratorne tegobe. Prevalenca respiratornih simptoma kod pacijenata sa ahalazijom prema istraživanju Parshada je oko 30-50% (32). Najčešći respiratorni simptomi su: neproduktivni iritirajući kašalj, promuklost, zviždanje u grudima, dispneja, osećaj suvoće grla, bol u sredogrudju, a ređe pojava stridora koja je opisana u vidu pojedinačnih slučajeva. Nema razlike u učestalosti ovih simptoma među polovima i prema starosnoj dobi (33). Potencijalni mehanizmi nastanka respiratornih simptoma prema literature su: spoljašnja kompresija dilatiranog jednjaka na traheobronhijalno stablo, ponavljane mikro i makrospiracije i iritacije disajnih puteva kiselim sadržajem (34).

## ***Kašalj***

Kašalj se javlja u više od polovine pacijenata sa ahalazijom bez obzira na životnu dob. Najčešće je neproduktivan i iritirajući koji ih zamara. Retko pacijenti prijavljuju iskašljavanje penušavog belog sadržaja ili hemotpizije. Uglavnom se kašalj javlja noću, te može buditi pacijente iz sna. Nastaje kao posledica preliivanja nesvarene hrane sa hlorovodoničnom kiselinom iz jednjaka u disajne puteve. Na taj način dolazi do aspiracije sadržaja u traheo-bronhijalno stablo i iritacije sluznice što izaziva inflamaciju i posledično kašalj i bol (34, 35). Kašalj može biti povezan I sa regurgitacijom. Kašlju često pacijenti ne pridaju značaj jer su većinom pacijenti pušači, ali neretko kašalj može biti prvi simptom ahalazije (34, 35).

## **Disfonija**

Dilatirani jednjak može vršiti direktnu kompresiju na rekurentni laringealni nerv što stvara disfoniju (35). Pacijenti se žale na promuklost, dominantnije ujutru, što može biti razlog odlaska lekaru tj ORL specijalisti. Lokalno se može videti hiperemična sluznica laringoskopski.

## **Stridor**

Proširen jednjak takođe može suziti lumen traheje i dovesti do stridora i životno ugroziti pacijenta. Ovo je vrlo redak simptom. Opisani su samo pojedinačni slučajevi u literaturi i to kod enormno dilatiranog ezofagusa-megaezofagusa kod mlađih ali i starijih pacijenata (36).

## **Dispneja**

Dispneja i sviranje u grudima nastaju usled opstrukcije disajnih puteva, kao posledica kompresije jednjaka, promena u sluznici bronhijalnog stabla, edema sluznice i transudacije. Može se javiti kod plućnih i vanplućnih oboljenja te se na dispneju često ne misli kod pacijenata sa ahalazijom. Dispneja se javlja u do 50% pacijenata hospitalitovanih u terciarnoj ustanovi i kod oko četvrtine pacijenata lečenih u ambulantnim uslovima, bilo koje etiologije (37).

Neretko se nekada ovaj nalaz može pomešati i sa astmom ili hroničnom opstruktivnom bolesti pluća i pacijentu ordinirati bronhodilatatorna inhalaciona terapija greškom na koju neće imati značajan bronhodilatatorni odgovor (35,38). Čak i spirometrijski mogu imati plato na krivulji ili snižen PEF te se pogrešno protumačiti.

Navedene gastrointestinalne i respiratorne tegobe obzirom da traju više godina i gotovo svakodnevno, mogu značajno narušiti kvalitet života i funkcionalni i psihički status bolesnika sa ahalazijom (Tabela 1).

Iz tog razloga je potrebna pravovremena dijagnostika i adekvatno lečenje što svakako utiče na sam ishod lečenja.

Tabela 1- Najčešći respiratorni i gastrointestinalni simptomi

RESPIRATORNI SIMPTOMI	GASTROINTESTINALNI SIMPTOMI
Kašalj	Disfagija
Retrosternalni bol	Regurgitacija
Dispneja	Gubitak u telesnoj masi
Zamor	Bol
Disfonija	Mučnina



## 1.4 Dijagnostičke procedure

U dijagnostici ahalazije važnu ulogu imaju invazivne i neinvazivne procedure. Najčešće korišćene su:

- a) radiografske (barijumska radiografija, radiografija toraksa, skener i magnetna rezonanca grudnog koša)
- b) endoskopske (ezofagogastroduodenoskopija i manometrija) dijagnostičke procedure.

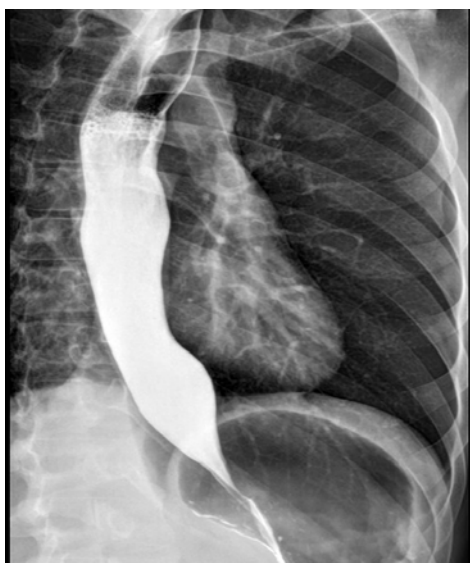
Na osnovu sveobuhvatnih, dobijenih nalaza brojnim dijagnostičkim procedurama omogućeno je otkrivanje uzroka bolesti, razumevanje patofiziologije osnovnog oboljenja, funkcionalna procena, potvrda dijagnoze ahalazije od pseudohalazije i diferencijacija podtipa ovog poremećaja.

Na taj način se može planirati izbor načina lečenja (konzervativno ili hirurško) i postoperativno praćenje uspeha lečenja i eventualnih komplikacija.

### RADIOGRAFSKE METODE:

#### *Barijumska radiografija*

Prvi korak u dijagnostici ovog poremećaja motiliteta jednjaka je barijumska radiografija. Procedura se izvodi tako što pacijent uzima određenu količinu suspenzije barijuma ali je neophodno da se suzdržavao od hrane i pića oko 24h pre intrevencije. Pregled jednjaka barijumskim kontrastnim sredstvom se vrši u stojećem stavu bolesnika u tri položaja: antero-posteriorni, prednji desni kosi i prednji levi kosi (39). Sa menjanjem položaja bolesnika u ova tri položaja u realnom vremenu pod skopijom prate se kontrakcije tela jednjaka, postojanje odsustva peristaltike, smer kretanja kontrastnog sredstva i da li postoji zadržavanje suspenzije u lumenu tela jednjaka. Radiografski prikaz predstavljen je slikom latiničnog slova V. Vrh slova V predstavlja nerelaksirani DES sa distalno dilatiranim telom jednjaka. Ovaj klasičan nalaz se opisuje kao „ptičji kljun“ (Slika 2) (39). Ovaj vid dijagnostike se koristi kakao preoperativno u cilju dijagnostike ovog poremećaja takođe ima primenu u proceni postoperativnih komplikacija (kako kod endoskopskih tako i hirurških procedura).



Slika 2-znak "ptičjeg kljuna" na barijumskoj radiografiji (preuzeto- Ralph Weissleder et al. Primer of Diagnostic Imaging. (2003).)

## ***Radiografija grudnog koša***

Radiografija grudnog koša nije standardna metoda za dijagnostiku ahalazije obzirom da nema visoku senzitivnost i specifičnost za ovaj poremećaj. Zadesno u sklopu dijagnostike respiratornih oboljenja se može uočiti proširena senka gornjeg medijastinuma sa mogući hidroaetičnim nivoom te posumnjati na postojanje ahalazije. Izvodi se u stojećem ili ležećem položaju bolesnika u posteroanteriornom (PA) ili antero-posteriorom (AP) položaju kao I u vidu profilnih snimaka (levi i desni porfilni snimak). Radiografijom toraksa se procenjuje uticaj na okolne strukture u smislu kompresije na traheju i srčano-sudovnu senku, detektuju se promena u plućnom parenhimu ili suspektnih tumorskih promena jednjaka ili kardije koji ukazuju na pseudoahalaziju (39, 40). Najčešće je radiografski nalaz normalan, retko se mogu opisati promeen parenhima u vidu fibroznih ili akutnih promena u vidu pneumonija ili atelektaze kao posledica aspiracija nesvarenog sadržaja (40, 41). Empijem pleure je redak strukturalni plućni supstrat kod pacijenata sa ahalazijom.

## ***Skener grudnog koša***

Skener grudnog koša (CT) je senzitivnija i superiornija radiografska metoda u odnosu na radiografiju grudnog koša, ali nije standardna metoda zbog povećane doze zračenja. Iako je ovo zlatni standard radiografske vizuelizacije jednjaka ipak se kompjuterizovana tomografija smatra dopunskom dijagnostičkom metodom nakon učinjenih endoskopskih metoda (ezofagogastroduodenoskopije, manometrije) i pregleda jednjaka barijum-sulfatom.

Ovom radiografskom metodom se određuje dijametar jednjaka, procena postojanja megaezofagusa, vrši se diferenciranje primarne od sekundarne ahalazije tj pseudohalazije, procenjuje se zadebljanja zida jednjaka a takođe može se proceniti na ovaj način i posojanje komplikacija nakon operativnog lečenja.

Karakteristike koje bi ukazivale na sekundarnu ahalaziju kao posledica carcinoma jednjaka ili kardije su: zadebljanje zida distalnog jednjaka koje je nodularno zadebljalo i asimetrično, opisna vidljiva tumorska masa na gastro-ezofagealnom spoju, medijastinalna limfadenopatija i metastaze u plućnim, jetri ili kostima (42).

Na ovaj način se mogu dijagnostikovati i paraezofagealne plućne parenhimskih promena gde nam skener daje jasan opis i diferencijaciju koja često nije moguća pomoću radiografije toraksa (Slika 3). Strukturnalne plućne promene možemo podeliti u akutne: pneumonija, atelektaza, apsces i bronhiolitis, dok su hronične: fibrozne, promene po tipu mlečnog stakla, nodularne promene, kompresija na traheju. Hronične promene, promene po tipu mlečnog stakla i fibrozne promene su zastupljenije kod pacijenata sa većim dijamtrom jednjaka (41, 44). Verifikacija strukturalnih plućnih promena je od značaja zbog potrebe lečenja akutno nastalih promena, hospitalno ili ambulantno, koje bi mogle komplikovati tok samog endoskopskog ili operativnog lečenja ahalazije ukoliko se na vreme ne saniraju.



Slika 3. Dilatiran jednjak –ahalazija (preuzeto sa <http://learningradiology.com>)

### ***Magnetna rezonanca***

Magnetna rezonanca (MRI) je neinvazivna radiografska tehnika snimanja mnogih bolesti creva, naročito inflamatorne bolesti creva i karcinoma rektuma; funkcionalne poremećaje ezofagusa i creva ali bez zračenja za razliku od kompjuterizovane tomografije. MRI je od neprocenjivog značaja za postavljanje dijagnoze određenog poremećaja, vizuelizaciju postojanja metastaza pre svega u jetri i kostima, procena stadijuma bolesti i praćenje bolesti tokom lečenja (43). Ako govorimo o ahalaziji, NMR omogućava snimanja mekih tkiva i analizu lumena jednjaka bez zračenja. MRI sekvence omogućavaju i morfološku i funkcionalnu procenu tela jednjaka i ezofagogastričnog spoja. Ima ulogu u dijagnostici gastroezofagealni refluks, poremećaja motiliteta jednjaka, neoplazme jednjaka i kardije (45). MRI u realnom vremenu vizualizuje prolaz bolusa u visokoj vremenskoj rezoluciji. Ali se ovom radiografskom metodom slabo vizuelizuju promene plućnog parenhima te nije izbor za dijagnostiku istih (46). Još uvek postoje neka ograničenja za MRI dijagnostiku gastrointestinalnog trakta povezana sa visokim troškovima i ograničenom dostupnošću same magnetne rezonance. Međutim, očekuje se tehnički napredak, kao što su brže sekvence, specifičnija crevna kontrastna sredstva, arteficialna inteligencija za analizu podataka i verovatno povećana dostupnost samog aparata (43).

### **ENDOSKOPSKE METODE:**

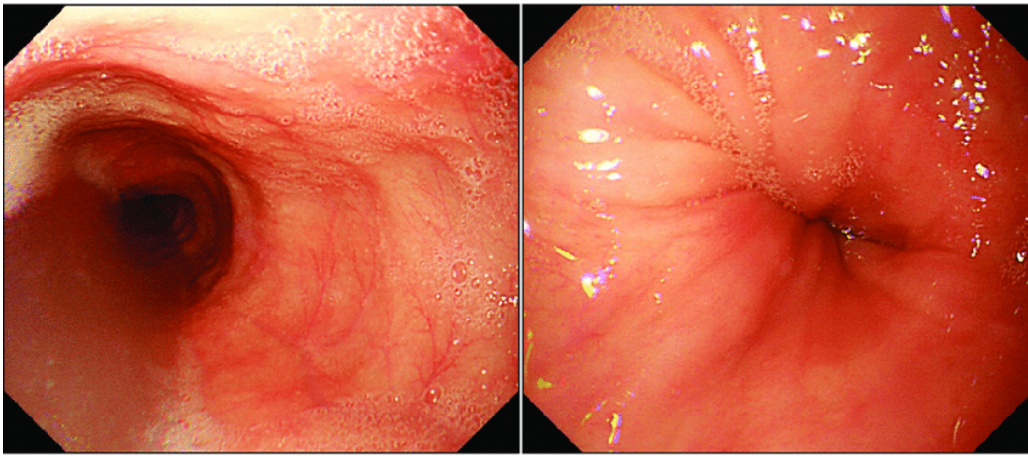
#### ***Fleksibilna ezofagogastroduodenoskopija***

Fleksibilna ezofagogastroduodenoskopija je endoskopska metoda vizuelizacije glasnih žica, farinksa, unutrašnjosti lumena samog jednjaka, izgleda sluznice, opisuje se odsustvo peristaltike, kontrakcija DES koji se ne otvara prilikom insuflacije i isključuju drugi procesi, pre svega karcinomi jednjaka i kardije (39).

Učinak ove metode je kako u postavljanju dijagnoze ahalazije tako i praćenju pacijenata nakon operativnog lečenja uz kontrolu postojanja eventualnih postoperativnih komplikacija. Klasičan nalaz kod ahalazije pokazuje dilataciju jednjaka, naslage hrane na proširenom jednjaku, bleđe prebojenoj sluznici uz nemogućnost prolaska endoskopa kroz DES a DES je jako stegnut (Slika 4) (47).

Međutim grupa japanskih autora na čelu sa Hitomijem, pokazali su da prisustvo “Pinstripe” (tanke pruge) na sluznici jednjaka se sreće u preko 60 % bolesnika, za razliku od očekivanih i najčešćih pokazatelja ahalazije te je pokazao visoku senzitivnost i specifičnost, s toga u perspektivi može biti značajan pokazatelj incipijentne ahalazije (48). Tokom pregleda opisuju se endoskopski značajne

tačke identifikovane svojom distancom od gornjih inciziva. Ukoliko se posumnja na postojanje maligne promene na nivou distalnog jednjaka, DES ili kardije pri ovom manevru se može uzeti bioptat za patohistološku verifikaciju (47).



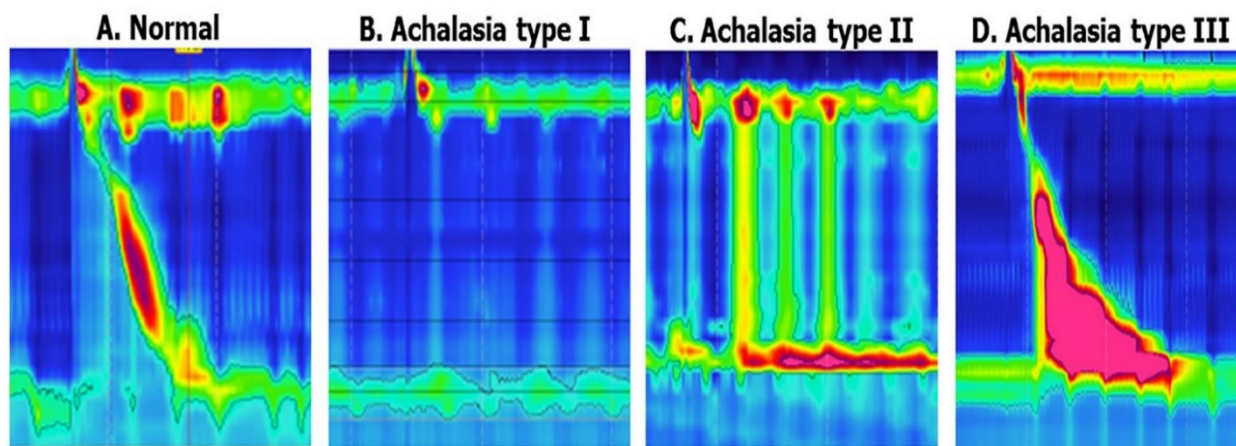
Slika 4. Endoskopski nalaz DES kod ahalazije (preuzeto: Jung HK et al. Korean Society of Neurogastroenterology and Motility. 2019 Seoul Consensus on Esophageal Achalasia Guidelines. J Neurogastroenterol Motil. 2020 Apr 30;26(2):180-203

### *Manometrija*

Zlatni standard dijagnostike ahalazije je manometrija i služi za kvalitativnu i kvantitativnu procenu pritisaka tela jednjaka i njegova dva sfinktera. Osnovnu indikaciju za manometriju jednjaka predstavlja svaka sumnja na postojanje motornog poremećaja jednjaka sa jasno izraženim gastrointestinalnim simptomima. Cilj manometrije je određivanje ukupne dužine kao i kompletnosti relaksacije gornjeg i donjeg ezofagealog sfinktera, uz evaluaciju stepena peristaltike tela jednjaka i nemogućnost relaksacije DES. Postoje dva tipa manometrije: stacionarna ezofagealna manometrija i manometrija visoke rezolucije (49). Neophodno je da se pacijent suzdržava od konzumacije hrane i tečnosti 24-48h pre procedure. Izvodi se u polusedećem položaju, a procenjuje se funkcija tela jednjaka kroz 10 gutljaja slanog rastvora (5 cc) u intervalima na 20–30 sekundi. Manometrija se sprovodi specijalnim kateterima sa sensorima najpre određuje pritisak DES-a, potom tela jednjaka i na kraju GES. Procenjuje se stepen gubitka peristaltike tela jednjaka i nemogućnost relaksacije DES (48). Rezultati su predstavljeni amplitudama ili nijansama boja. Čikaška klasifikacija opisuje tri podtipa ahalazije što omogućava adekvatan terapijski pristup i prognozu (49, 50).

Na osnovu manometrije ahalazije se klasifikuje na tri tipa (Slika 5):

- tip 1 – kompletan gubitak peristaltike tela jednjaka, sa oslabljenom relaksacijom na nivou DES-a, sa maksimalnim pritiskom < 30 mmHg
- tip 2 – prisutna je abnormalni panezofagelni pritisak (u najmanje 20 ispitivanih gutljaja), uz odsustvo peristaltike, sa periodima intermitentnih kontrakcija sa pritiskom od 30 mmHg
- tip 3 – spastična varijanta (odsutna peristaltika sa distalnim spastičnim kontrakcijama jednjaka) (49, 51).



Slika 5- Tipovi ahalazije (Preuzeto: Nasim P, Marcelo F. Vela. Current Diagnosis of Achalasia: Beyond Standard High-Resolution Manometry, 2022.)

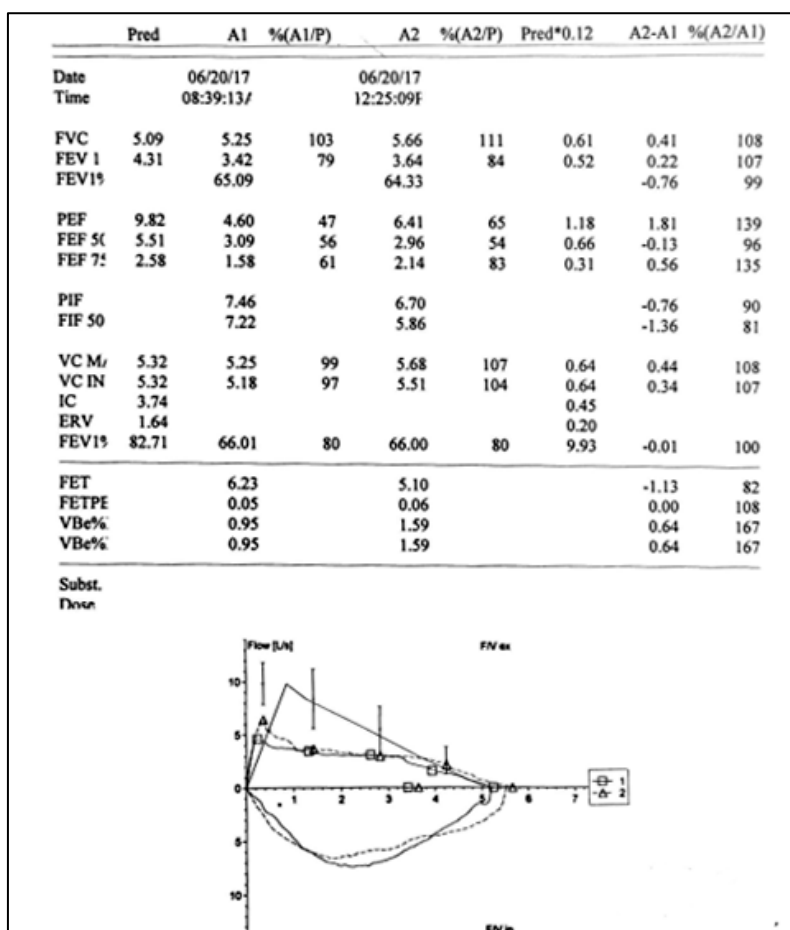
## 1.5 Testovi plućne funkcije

Radovi na temu procene testova plućne funkcije kod pacijenata sa ahalazijom je ograničeno na veoma mali broj. Studija su ispitivale uticaj dilatiranog jednjaka na plućne volumene i kapacitete i postojanje poboljšanja nalaza nakon operativnog tretmana, ali nema novijih istraživanja na ovu temu u poslednjih skoro jednu deceniju. Vrlo su oskudni podaci o uticaju strukturalnih plućnih promena (fibroznih, opacifikacija po tipu mlečnog staka i dr) na plućne volumene i postojanje oštećenja difuzije i uticaj na male disajne puteve.

Postoji nekoliko mehanizama nastanka poremećaja parametara plućne funkcije kod pacijenata sa ahalazijom. Jedan od mehanizama je spoljašnja kompresija proširenog jednjaka na traheju i disajne puteve. Ovo može biti ozbiljna i potencijalno opasna po život komplikacija (52, 53). Česte mikroaspiracije mogu iritirati sluznicu i stvoriti inflamaciju koja može se manifestovati sniženim protocima kroz male disajne puteve i vizingom, stvoriti de novo bronho-opstrukciju ili pogoršati već postojeću bronhoopstrukciju ukoliko pacijent ima dijagnostikovanu opstruktivnu bolest pluća.

Bronhoopstrukcija je definisana kada je odnos forsiranog ekspirijumskog volumena u prvoj sekundi (FEV1) i forsiranog vitalnog kapaciteta (FVC) tj FEV1/FVC manji od 70%. FEV1 se koristi kao ključni parametar za određivanje stepena bronhoopstrukcije i težine oboljenja (ukoliko govorimo o opstruktivnim bolestima pluća). Usled opstrukcije disajnih puteva dilatiranim jednjakom i smanjenja ekpirijumskog protoka, statička hiperinflacija pluća dovodi do gubitka elastičnih svojstva pluća, smanjenje ventilatorne rezerve i povećavaju zarobljavanje vazduha.

Na spirometrijskom nalazu pored opstruktivnog nalaza takođe možemo videti opstruktivnu krivu ili plato na krivulji protok-volumen (Slika 6).



Slika 6 - Plato u ekspirijumu na krivulji protok-volumen

Restriktivni poremećaj ventilacije kao i snižen difuzijski kapacitet pluća, može nastati kao posledica oštećenja same alveolarno-kapilarne membrane kiselim nesvarenim sadržajem oštećenja plućnog parenhima (52, 53). Spirometrijski će se verifikovati snižene vrednosti FVC ispod 80% predviđenih. Međutim, prava potvrda restrikcije je telesnom plezomografijom sa sniženjem TLC ispod 80% predviđenih vrednosti prema karakteristikama samog pacijenta. Difuzijski kapacitet pluća procenjuje stepen oštećenja alveolo-kapilarne membrane

Karakteristika hiperinflacije je povećanje totalnog plućnog kapaciteta (TLC) preko 120% od predviđenog za pol, uzrast pacijenta. Izražava se u % od predviđene vrednosti. Za sada ne postoji standardizovan sistem klasifikacije stepena hiperinflacije (54).

Studija Gupte i saradnika je pokazalo značajno poboljšanje parametara plućne funkcije u spirometrijskom nalazu (FEV1, FVC, PEF) nakon dilatacije DES kod pacijenata sa ahalazijom (53). Ograničenje studije je sto je rađeno samo spirometrijsko ispitivanje bez dodatnih testova plućne funkcije i merenja statičkih volumena.

Poznato je da parametri plućne funkcije mogu biti sniženi nakon otvorenih operacija grudnog koša, povećavajući postoperativni morbiditet i mortalitet i uticati na kvalitet života operisanih pacijenata. Crema i saradnici su sprovedli studiju na 75 ispitanika koja je imala za cilj da proceni spirometrijske parametre kod pacijenata pre i posle otvorene i laparoskopske ezofagogastrične operacije. Postoperativna plućna disfunkcija bila je značajnija za pacijente koji su bili podvrgnuti otvorenoj operaciji u odnosu na one koji su bili podvrgnuti laparoskopskoj operaciji. Vrednosti FEV1 i FVC su bili značajno niži 2., 3. i 4. postoperativnog dana kod pacijenata koji su bili podvrgnuti otvorenoj operaciji, u odnosu na one kod onih koji su bili podvrgnuti laparoskopskoj operaciji gde je zabaleženo smanjenje vrednosti navedenih parametara samo 2. postoperativnog dana. Značajno smanjenje vrednosti FEF25-75% primećeno je samo 2. postoperativnog dana u grupi koja je bila podvrgnuta otvorenoj operaciji (31).

Istraživanje Makharia i kolega je pored spirometrijskih parametara, u odnosu na prethodno navedena ispitivanja, obuhvatilo i parametre merenja difuzijskog kapaciteta pluća kao i uticaj strukturalnih promena viđenih na skeneru grudnog koša. Više do 50% pacijenata ove grupe ispitanika je imao neki od funkcionanih ili strukturalnih poremećaja pluća (55).

Potrebno je značajno više studija u budćnosti sa dodatnim testovima merenja plućne funkcije kod pacijenata sa ahalazijom. Do sada nisu opisana istraživanja sprovedena testovima telesne pletizmografije, impulsne oscilometrije, šestominutni test hodanja pre i nakon operativnog lećenja ili ispitivanje snage respiratorne muskulature.

## **1.6 Medikamentozno i operativno lećenje ahalazije**

Lećenje pacijenata sa ahalazijom ima za cilj da omogući funkcionisanje DES što posledično poboljšavanje pražnjenja jednjaka i ublažavanje simptoma bolesti (52). Lećenja ahalazije se može podeliti na: farmakološku terapiju i injekciju botulinum toksina, endoskopske metode (pneumatska dilatacija (PD)) i hirurške procedure: laparoskopsku Helerovu miotomiju (LHM) i peroralnu endoskopsku miotomiju jednjaka (POEM) (52). Izbor načina lećenja je personalizovan za svakog pacijenta. Procena hirurga se vrši na osnovu karakteristika samog pacijenta, skora disfagije, podtipa ahalazije, očekivanih komplikacija i relapsa bolesti.

### ***Medikamentna terapija:***

Sprovedene studije ukazale su da medikamentozno lećenje je simptomatsko, palijativno i kratkotrajno, da nema značajnu ulogu u lećenju pacijenata sa ahalazijom jer je najmanje efikasna opcija usled lose apsorpcije lekova i kratkog efekta sa relapsom simptoma. Najčešće je to opcija kod pacijenata koji ne mogu biti lećeni operativno ili ne mogu biti lećeni botulinum toksinom. Najčešće propisana terapija su nitrati i blokatori kalcijumskih kanala koji blokiraju kontrakciju DES dolazi do njegove relaksacije te se posledično smanjuje pritisak u njemu (56, 57). Drugi vid lećenja je injekcij Botox 100 IJ, podeljenja u 4 injekcije koje se aplikuju u 4 različita kvadranta DES. Iako vrlo brzo pacijenti oseće poboljšanje, nažalost efekat je kratkotrajan. Simptomi disfagije se vraćaju već nakon godinu dana u preko 60% obolelih (58, 59).

Sprovedeno je nekoliko studija efekta Sildenafilila na psima sa ahalazijom i megaezofagusom. Sildenafilil ima inhibitorni efekat na ćelije glatkih mišića kavernoznog tela blokiranjem fosfodiesteraze tipa 5. Bortoloti i kolege su najpre 2000 godine ispitivali da li Sildenafilil ima sličan efekat na mišićne ćelije jednjaka pacijenata sa ahalazijom, gde postoji oštećenje proizvodnje azotnog oksida. Ispitivanje je sprovedeno an samo 14 pacijenata i dokazano je da Sildenafilil inhibira kontraktilnost muskulature jednjaka pacijenata sa ahalazijom, smanjuje tonus donjeg ezofagelanog sfinktera i smanjuje rezidualni pritisak kao i amplituda kontrakcije (60). Nakon ovog početnog sprovedeno je više studija sa inhibitorima fosfodiesteraze 5 na većem broju pacijenata. Meta analiza Shafiee-a koja je obuhvatila 14 studija, dokazala je da ova gruova lekova značajno smanjuje pritisak DES u mirovanju i peristaltičku snagu jednjaka, smanjujući kontraktilnost tela jednjaka. Upotreba ovih lekova kod pacijenata sa ahalazijom može potencijalno poboljšati njihovo stanje u pogledu ublažavanja simptoma i prevencije daljih komplikacija (61).



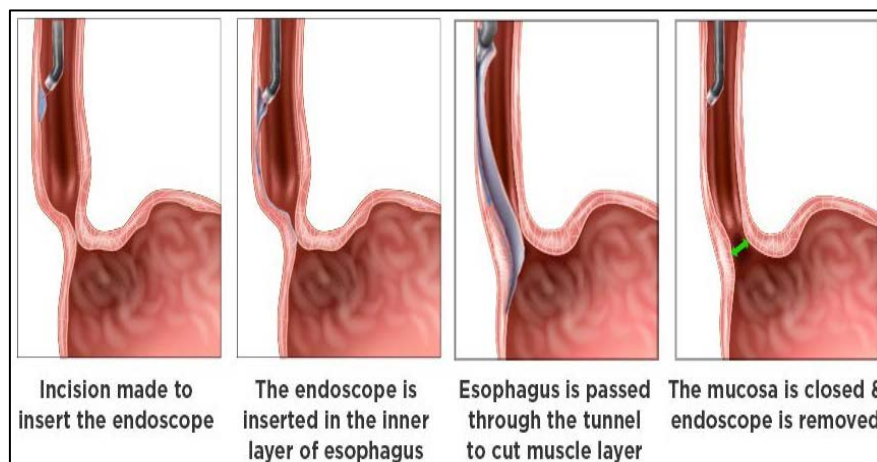
### ***Pneumatska dilatacija:***

Pneumatska dilatacija predstavlja endoskopsku mehaničku proceduru dilatacije DES cepanjem mišića na nivou istog do željene širine. Izvodi se uz pomoć balon katetera koji se uvodi u DES gde se naduvava i zadržava 1-3 minuta. Ova metoda predstavlja najefikasniju nehiruršku metodu sa adekvatnim kliničkim odgovorom i oslobađanjem od GIT tegoba kod 60-80% pacijenata. Prema podacima iz literature najefikasniji rezultati su dokazani kod tipa 2 ahalazije. Nažalost često je potrebno posle nekoliko godina ponoviti postupak dilatacije (62, 63). Relaps simptoma i ponovne kontrakcije DES se javlja u oko jedne trećine pacijenata u prvih 5 godina. Komplikacije se javljaju u 2-4% bolesnika u vidu ruptуре jednjaka te se nakon intervencije savetuje barijumska radiografija (62-64).

U studiji Gray i kolega sprovedenoj na 115 pacijenata sa ahalazijom sa sva tri podtpa, ispitivan je pomoću standardizovanih upitnika kvalitet života pacijenata operanih POEM tehnikom I pacijenata kojima je učinjena pneumatska dilatacija. Nije dokazana statistička razlika između modaliteta lečenja koje bi sugerisale u korist jednog tretmana u odnosu na drugi (65).

### ***Peroralna endoskopska miotomija:***

Peroralna endoskopska miotomija jednjaka predstavlja minimalno invazivni, standardni endoskopski hiruški pristup lečenju ahalazije. Izvodi se peroralnim uvođenjem instrumenta i presecanjem mišićnih vlakana distalnog dela jednjaka i DES-a ali bez fundoplikacije koja se radi kod Helerove miotomije (Slika 7) (66). POEM predstavlja oblik transluminalne endoskopske hirurgije sa prirodnim otvorom koja se završava stvaranjem submukoznog tunela u distalnom delu jednjaka kako bi se došlo do unutrašnjih kružnih mišićnih snopova DES-a kako bi se izvršila miotomija, uz očuvanje spoljašnjih uzdužnih mišićnih snopova. Stopa uspeha ove procedure je između 90-100%. Postoji rizikom od postoperativnog GERB i zaostajanja regurgitacije jer se ne radi fundoplikacija, te se sprovodi terapija inhibitorima protonske pumpe (67). Prema podacima iz literature, kada su poređene dve tehnike POEM i laparoskopska Hellerova miotomija u smislu efikasnosti i sigurnosti, POEM se pokazao kao manje bolna procedura sa kraćim vremenom oporavka. Nedavni podaci takođe otkrivaju da POEM može biti efikasniji i odložiti eventualno vreme do recidiva u odnosu na pneumatsku dilataciju za lečenje ahalazije (68). Aiolfi i kolege su objavili veliku meta-analizu koja je imala za cilj poređenje ishoda tri hirurška pristupa: POEM, PD i LHM. U kratkoročnom praćenju, POEM je pokazao poboljšanje disfagije ali i veći procenat postoperativnog GERB-a nego LHM i PD (69).

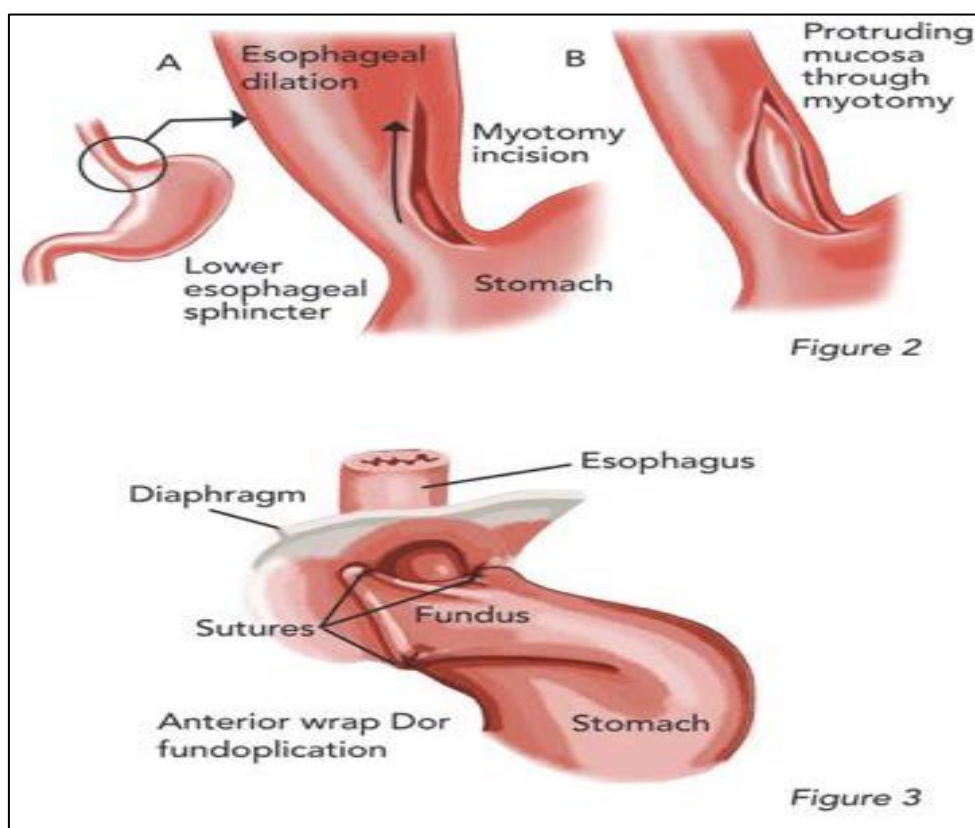


Slika 7- Peroralna endoskopska miotomija jednjaka (preuzeto: Yashoda Hospital images)



### Laparoskopska Helerova miotomija:

Usled prethodno navedenih nedostataka konzervativnih i endoskopskih procedura, poslednjih godina najdominatniji vid lečenja ahalazije je laparoskopska Helerova miotomija. Ova metoda može biti primarni vid lečenja ili sekundarni nakon neuspele pneumatske dilatacije ili kod pacijenata sa perzistentnim ili rekurentnim GIT simptomima. LHM predstavlja laparoskopsko presecanje mišićnog dela duž čitavog terminalnog jednjaka, kardiје i subkardijalnog dela želuca što posledično ima proširenje lumena. Najčešće primenjen je rez dužine 8 cm u jednjaku sa produžavanjem disatne ivice miotomije 3cm od prelaza jedjaka u želudac uz dodavanje fundoplikacije (70). Pošto refluks želudačnog sadržaja u aperistaltički jednjak može izazvati GERB, ezofagitis, peptičke strikture, Baretov jednjak, pa čak i karcinom jednjaka, dodavanje parcijalne fundoplikacije je veoma važno (71). Mnoga randomizovana kontrolisana ispitivanja potvrđuju da je ova procedura zlatni standard hiruškog lečenja ahalazije (Slika 8). Uspešnost rešavanja disfagije je preko 90% a pacijent počinje sa unosom hrane već nakon 24h od intervencije (69). Podjednako je uspešna kod sva tri podtipa ahlazije prema objavljenim studijama. Prednosti ove procedure su: značajno kraće vreme hospitalizacije, ima dugororčni dobri klinički odgovor sa minimalnom stopom komplikacija i mortaliteta, uz praktično nepostojeći relaps simptoma (72).



Slika 8- Laparoskopska Helerova miotomija (preuzeto <https://www.marywashingtonhealthcare.com>)

## 2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

- a) Primarni cilj: ispitvanje uticaja hirurškog lečenja na plućnu funkciju pacijenata sa ahalazijom
- b) Sekundarni ciljevi:
- uticaj postojanja ahalazije na funkcionalne plućne poremećaje kod bolesnika sa ahalazijom (tipa 1, 2 ili 3),
  - odrediti prognostički značaj parenhimskih promena i njihove rasprostranjenosti kod pacijenata sa ahalazijom,
  - korelacija dužine i intenziteta disfagije i parametara plućne funkcije,
  - korelacija dijametra megaezofagusa i plućne funkcije kod pacijenata sa ahalazijom
  - utvrditi da li postoji korelacija u poboljšanju plućne funkcije nakon redukcije volumena jednjaka
  - korelacija tipa ahalazije, dijametra megaezofagusa sa radiografskim i strukturnim poremećajima pluća kod pacijenata sa ahalazijom,
  - utvrđivanje postojanja reverzibilnosti pseudohiperinflacije što do sada nije opisano u literaturi. Pseudohiperinflacija govori o hiperinflaciji pluća koja, u stvari, predstavlja lažno zarobljavanje vazduha u megaezofagusu dokazano testom telesne pletizmografije i merenja difuzijskog kapaciteta pluća.

### 3. MATERIJAL I METODE

#### 3.1 Klinička metodologija

Ova retrospektivna studija je obuhvatila 114 pacijenata sa manometrijski postavljenom dijagnozom ahalazije koji su operativno lečeni na Klinici za digestivnu hirurgiju, Univerzitetskog kliničkog centra Srbije u periodu od 2014. do 2019. godine.

Studija je sprovedena u skladu sa Načelima dobre kliničke prakse (GCP) i u skladu sa Helsinškom deklaracijom. Za izvođenje studije obezbeđena je saglasnost Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta u Beogradu i Etičkog komiteta Kliničkog centra Srbije u Beogradu. Sve osobe koje su učestvovala u ovom istraživanju su potpisale informisani pristanak za dobrovoljno učešće u studiji i obaveštene su o ciljevima i očekivanim ishodima studije.

Dijagnoza ahalazije kod pacijenata starijih od 18 godina je bila glavni uključni kriterijum kao i potpisan informisani pristanak. Dijagnoza ahalazije je morala biti postavljena pre uključivanja u studiju na osnovu kliničkih simptoma, ezofagogastroduodenoskopije, skenera grudnog koša i manometrijskog ispitivanja, uz određivanje podtipa ahalazije.

Isključni kriterijumi su: druga oboljenja jednjaka (karcinom, divertikuloza, ezofagitis), drugi prateći gastrointestinalni poremećaji, neprihvatanje pacijenta za planirano lečenje, nemogućnost da učini testove plućne funkcije ili nemogućnost da potpišu informisani pristanak.

#### *Demografski podaci:*

Demografski podaci su dobijeni popunjavanjem upitnika od strane istraživača, putem usmenog intervjua sa ispitanikom ili iz dostupne medicinske dokumentacije u istoriji bolesti ili prethodno učinjenih nalaza. Ovi podaci su obuhvatili pol i starost pacijenata, pušački status (aktivni, bivši pušač ili nepušač), vreme postavljanja dijagnoze ahalazije, aktuelne digestivne i respiratorne tegobe, trajanje simptoma, podaci o postojanju komorbiditeta (kardiovaskularnih, endokrinoloških, vaskularnih, psihijatrijskih, neuroloških i drugih), da li su prethodno već lečeni zbog ahalazije i na koji način.

U skladu sa standardima pacijentima je učinjeno antropometrijsko ispitivanje telesne težine (TT) u kg, telesne visine (TV) u m, i indeks telesne mase (engl. Body Mass Index-BMI) po formuli  $BMI = TT (kg)/TV (m)^2$ . Ovi podaci su potrebni radi izračunavanja predviđenih vrednosti parametara plućne funkcije za određeni pol i životnu dob.

Svim ispitanicima je urađen fizikalni pregled na dan izvođenja testova plućne funkcije u Polikliničkoj službi, UKCS. Ovaj nalaz obuhvatao je merenje vitalnih parametara: sistolnog i dijastolnog krvnog arterijskog pritiska, srčanu frekvencu, telesnu temperaturu i saturaciju pulsni oksimetrom. Učinjene je I kratak intenzivni objektivni pregled. Opisan je auskultatorni nalaz nad plućima i srcu i učinjen je palpatorni fizikalni pregled abdomena, kao i pregled ekstremiteta.

#### *Endoskopska dijagnostika:*

Gastroezofagogastroduodenoskopija je sprovedeno svim pacijentima preoperativno u lokalnoj anaesteziji, u levom bočnom položaju. Endoskopija je učinjena fleksibilnim endoskopom marke Olympus uz prethodno adekvatnu standardnu pripremu pacijenta na Klinici za digestivnu hirurgiju, Univerzitetskog kliničkog centra Srbije. Endoskopski su dobijeni podaci o boji i promenama na mukozi, postojanju ili odsustvu ostataka hrane na zidu ili znacima ezofagitisa, postojanje dilatiranog jednjaka, prisustvo otpora pri prolazu endoskopa kroz nepotpuno relaksiran donji ezofagealni sfinkter jednjaka. Tokom same procedure uziman je I uzorak za patohistološku obradu te je i na taj način bila

siključena mogućnost postojanja carcinoma kao uzroka nemogućnosti relaksacije DES. Endoskopski nalaz je dobijen uvidom u dokumentaciju iz istorije bolesti pacijenta.

Zlatni standard postavljanja dijagnoze ahalazije je manometrija koja je obavljena kod svakog pacijenta preoperativno uz adekvatnu pripremu na Klinici za digestivnu hirurgiju, Univerzitetskog kliničkog centra Srbije. Pregled je rađen četvorolumenskim kateterom (Medtronic). Zapis je dobijen sa grafičkim zapisom uz podatak o kontraktilnosti i peristaltici jednjaka nakon što pacijent proguta 5ml vode u najmanje 10 gutljaja prema preporukama za izvođenje procedure. Pacijenti su na osnovu manometrijskih rezultata klasifikovani u 3 podtipa ahalazije. Na osnovu manometrije ahalazije se klasifikuje na tri tipa:

- tip 1 – kompletan gubitak peristaltike tela jednjaka, sa oslabljenom relaksacijom na nivou DES-a, sa maksimalnim pritiskom < 30 mmHg
- tip 2 – prisutna je abnormalni panezofagelni pritisak (u najmanje 20 ispitivanih gutljaja), uz odsustvo peristaltike, sa periodima intermitentnih kontrakcija sa pritiskom od 30 mmHg
- tip 3 – spastična varijanta (odsutna peristaltika sa distalnim spastičnim kontrakcijama jednjaka) (49, 51).

Ovim endoskopskim metodama je isključena druga patologija jednjaka ili kardije, postojanje pseudoahalazije i carcinoma.

Pregled je obavio docent sa više od 15 godina iskustva u toj oblasti radeći u Univerzitetskom kliničkom centru Srbije.

### ***Radiološka procena:***

Svim pacijentima je učinjena u sklopu preoperativne pripreme radiografija i skener grudnog koša. Radiografija srca i pluća je rađena u PA položaju, stojeći i beležena je na standardnim filmovima u Polikliničkoj službi Univerzitetskog kliničkog centra Srbije. Nalaz ahalazije na radiografiji grudnog koša mogao je biti prikazana kao proširena senka gornjeg medijastinuma. Dok promene u parenhimu pluća su obuhvatile - konsolidacije, pleuralni izliv, atelektazu, apsces i fibrozne promene i druge. Sve radiografske promene su bile podeljene u dve grupe: akutne i hronične promene.

Kompjuterizovana tomografija grudnog koša je vršena na 128-slajsnom skeneru (Siemens definition edge) u Polikliničkoj službi Univerzitetskog kliničkog centra Srbije uz aplikaciju intravenskog kontrasta (uz prethodno anamnestičku proveru postojanja eventualno alergije na kontrast). Snimanje je rađeno u jednoj kontrastnoj fazi, trajanja oko pola minuta. Ovom radiografskom metodom se može uočiti prisustvo ahalazije, dilataciju i odrediti dijametar jednjaka, postojanje kompresije na medijastinum i traheju, akutne i hronične strukturalne promene pluća i isključiti druga patologija koja je predstavljala isključni kriterijum ove studije. Snimci su izraženi u mm, u aksijalnoj, koronalnoj i sagitalnoj ravni sa opisom nalaza u medijastinalnom prozoru I u prozoru za medijastinum stvarajući kompletnu radiološku sliku. Za procenu CT nalaza bio je zadužen radiolog, profesor Medicinskog fakulteta sa više od 20 godina iskustva u toj oblasti u Centru za radiologiju i MR Univerzitetskog kliničkog centra Srbije.

Svim pacijentima je preoperativno učinjen i ultrazvučni pregled abdomena sa opisom normalnog ili postojanja patološkog nalaza na solidnim organima ili eventualno postojanje ascita, isključivanja drugih oboljenja i postojanja carcinoma ili sekundarnih depozita.

### ***Testovi plućne funkcije:***

Svim pacijentima sa ahalazijom su preoperativno merene bazalne vrednosti kao i mesec dana do 3 meseca nakon operacije, testova plućne funkcije u cilju procene postojanja poremećaja na nivou plućnih kapaciteta i volmena. Testovi plućne funkcije su rađeni u Službi Funkcionalne pulmološke

dijagnostike, Polikliničke službe, UKCS. Nakon antropometrijskog merenja pacijentima je objašnjen i demonstriran način oabvljanja svih testova plućne funkcije.

Parametri plućne funkcije su mereni ispitivanjem spirometrije, difuzijskog kapaciteta za ugljenmonoksid (CO) i telesnom pletizmografijom u skladu sa smernicama Američkog Torakalnog Društva i Evropskog Respiratornog Društva (engl. American Thoracic Society/European Respiratory Society ATS/ERS). Svi testovi plućne funkcije su zadovoljili ponovljivost i prihvatljivost normi navedenih smernica, kao i krivulje grafikona nisu pokazale greške u pravilnom izvođenju pacijenata (73). Ukoliko je bilo grešaka ili pacijent iz nekog razloga nije adekvatno učinio testove, takvi nalazi nisu bili tumačeni niti su ulazili u celokupnu statističku obradu.

Spirometrijski mereni su forsirani ekspiratorni volumen u prvoj sekundi (FEV1), forsirani vitalni kapacitet (FVC), njihov odnos FEV1/FVC i PEF. Opstrukcija se karakteriše postbronhodilatacijskim odnosom FEV1/FVC koji je manji od 70%. Dok je restriktivni poremećaj definisan ukoliko je navedeni odnos veći od 70%, ali je FVC niži od 80% predviđenih vrednosti.

Totalni plućni kapacitet (TLC), ukupni torakalni gasni volumen (ITGV), rezidualni volumen (RV) kao i odnos RV i TLC mereni su na telesnom pletizmografu (Master Screen Body). Hiperinflacija je povećanje TLC, RV i ITGV preko 120% od predviđenog. Dok je restrikcija snižen nivo TLC ispod 80% predviđenih vrednosti (54,73).

Difuzijski kapacitet pluća (DLCO) i koeficijent difuzije (KCO) kao i statički volumeni (TLC, RV) su mereni na aparatu za merenje transfer faktora pluća za ugljen monoksid (Master Screen Diff) (74). Snižen difuzijski kapacitet pluća i difuzijskog kapaciteta su vrednosti ispod 80% predviđenih za pacijenta (73).

Saturacija krvi kiseonikom (SAT %) je merena pulsним oksimetrom u skladu sa aktuelnim standardima i smernicama, a normalne vrednosti saturacije oksigenisane krvi vrednosti preko 94% (75).

Krivulja protok volume je takodje morala zadovoljiti smernice Američkog Torakalnog Društva i Evropskog Respiratornog Društva (73).

### 3.2 Statistička metodologija

Za statističku obradu podataka dobijenih ovim istraživanjem korišćen je softverski paket SPSS 26.0. Statistička značajnost je prihvaćena na alfa nivou 0.05. Rezultati su prikazani tabelarno i grafički.

U ovom istraživanju korišćene su deskriptivne i analitičke statističke metode. Od deskriptivnih metoda su korišćeni: apsolutni i relativni brojevi; mere centralne tendencije i mere varijabilnosti. Normalnost raspodele je testirana grafičkim i matematičkim metodama. Za poređenje statistički značajne razlike između ispitivanih grupa korišćen  $\chi^2$  test (Fisherov test) za nominalne podatke. Studentov T test (Mann Whitney test) je korišćen za analizu razlika između dve grupe, u zavisnosti od raspodele podataka. Za analizu parametara između tri grupe korišćena je One way ANOVA. U slučaju postojanja razlike kod ANOVA korišćen je post hoc Tuckey test.

Od metoda za analizu povezanosti korišćeni su Pirsonov ili Spirmanov koeficijent korelacije, u zavisnosti od tipa i raspodele podataka. Za određivanje cut off vrednosti za kontinuirane varijable korišćena je ROC kriva (receiver operating curve).

Veličina uzorka izračunata je na osnovu statističkog izračunavanja dovoljnog broja jedinica posmatranja, uz grešku od 0.05 i očekivanu preciznost od 3%. Na osnovu toga utvrđeno je da je potreban broj bolesnika najmanje 100 da bi studija imala 80% moći da detektuje parametre koji imaju značaj u predviđanju neželjenih događaja.

## 4. REZULTATI ISTRAŽIVANJA

### 4.1 Deskriptivni pokazatelji kohortne studije

Studija je obuhvatila 114 pacijenata operativno lečenih na Klinici za digestivnu hirurgiju zbog manometrijski postavljene dijagnoze ahalazije, prosečne životne dobi  $51.7 \pm 17.3$  godina (u rasponu od 19 do 82 godina). Osnovne demografske karakteristike pacijenata su prikazane u Tabeli 1 i Grafikonima 1 i 2. Naznatno više od polovine pacijenata je bila muškog pola. Polovina pacijenata su bili nepušači, a druga polovina bivši ili aktivni pušači. Pušački status prema polu prikazan je u tabeli 2.

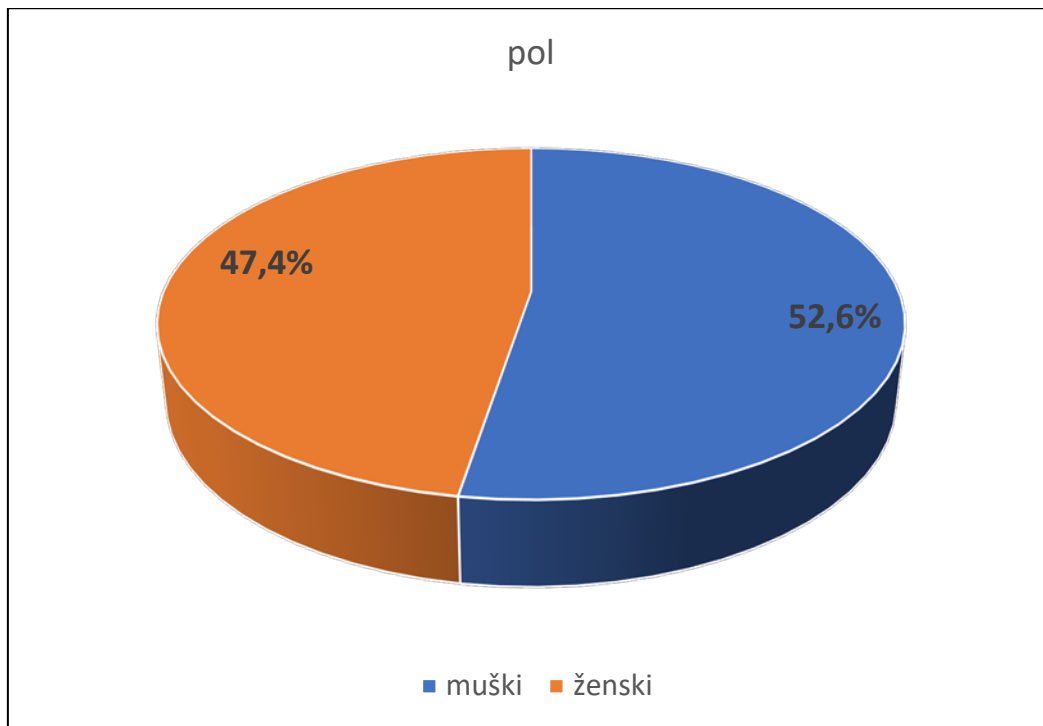
Polovina pacijenata sa ahalazijom je imala neki od pridruženih komorbiditeta a podjednako toliko je imalo bar jednu respiratornu tegobu.

Tabela 1. Osnovne demografske karakteristike pacijenata sa ahalazijom

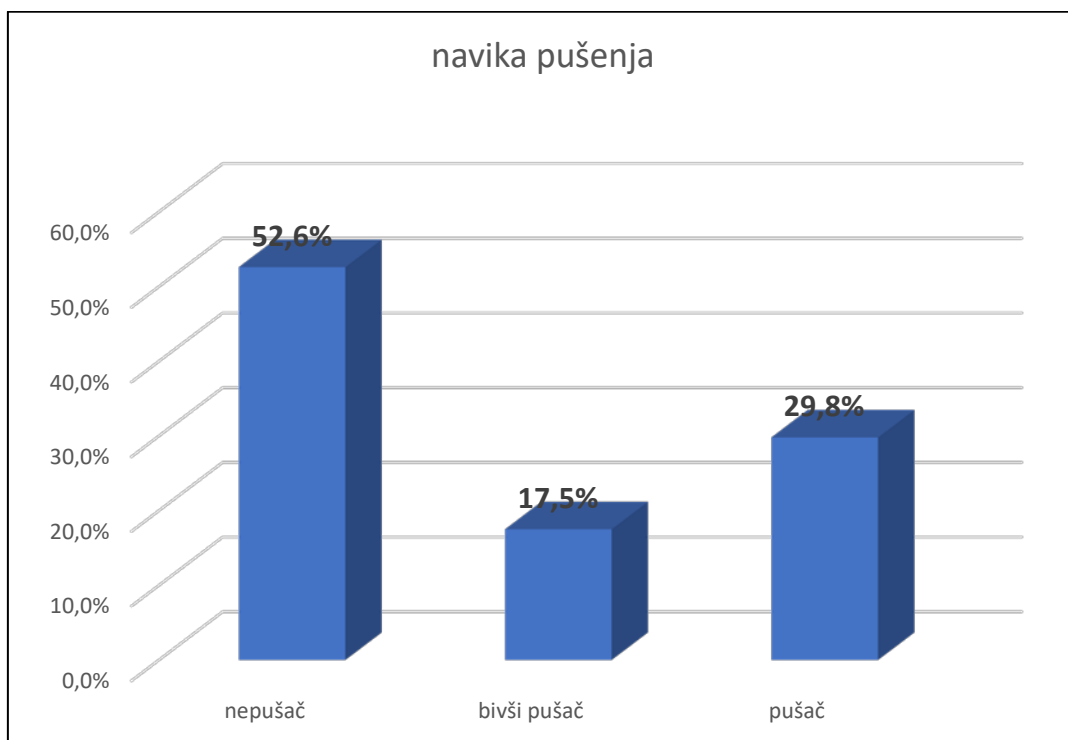
		n (%)
Pol	muški	60 (52.6)
	ženski	54 (47.4)
Pušački status	nepušač	60 (52.6)
	bivši pušač	20 (17.5)
	pušač	34 (29.8)
Komorbiditeti	ne	52 (45.2)
	da	63 (54.8)
Resp. tegobe	ne	56 (49.1)
	da	58 (50.9)

Tabela 2. Pušački status prema polu

MUŠKI POL	nepušači	32 (53.3%)
	aktivni ili bivši pušači	28 (46.8%)
ŽENSKI POL	nepušači	28 (51.8%)
	aktivni ili bivši pušači	26 (48.2%)



Grafikon 1. Distribucija pacijenata prema polu



Grafikon 2. Distribucija pacijenata prema navici pušenja

Polovina ispitanih pacijenata je prijavila bar jedan respiratorni simptom koji su prikazani u Tabeli 3. Najdominatniji symptom kod skoro polovine pacijenata je bio kašalj.

Tabela 3. Respiratorni simptomi kod pacijenata sa ahalazijom

Respiratorne tegobe	n (%)
Kašalj	54 (47.3)
Retrosternalni bol	12 (10.5)
Dispneja	11 (9.6)
Zamor	9 (7.9)
Disfonija	3 (2.6)

Distribucija pacijenata prema gastrointestinalnim simptomima je prikazana u Tabeli 4. Disfagiju je imalo tri četvrtine pacijenata, a gubitak telesne mase polovina pacijenata. Regurgitacija je bila prisutna kod petine pacijenata sa ahalazijom. Bol u želucu je bio prisutan simptom kod 3 a mučnina, povraćanje kao i gorušica kod 11 pacijenta.

Medijana trajanja tegoba je bila 2 (1-5) godine, a prosečan dijametar jednjaka je bio  $5 \pm 1.6$ .

Tabela 4. Distribucija GIT simptoma kod pacijenata sa ahalazijom

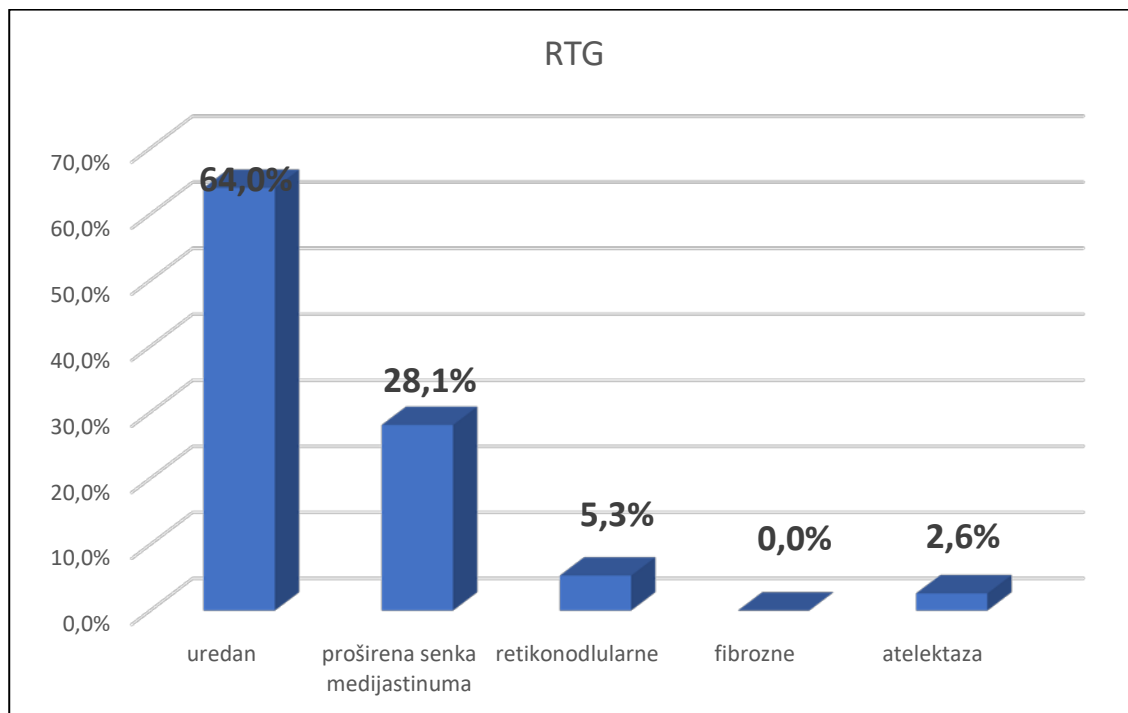
		n (%)
disfagija	ne	31 (27)
	da	84 (73)
bol u želucu	ne	112 (97.4)
	da	3 (2.6)
gubitak telesne mase	ne	54 (47)
	da	61 (53)
mučnina, povraćanje	ne	104 (90.4)
	da	11 (9.6)
gorušica	ne	104 (90.4)
	da	11 (9.6)
regurgitacija	ne	89 (77.4)
	da	26 (22.6)

Distribucija pacijenata prema nalazu klasične radiografije toraksa je prikazana u Tabeli 5, Grafikon 3. Uredan nalaz radiografije je imalo preko 60% pacijenata. Trećina pacijenata sa ahalazijom je imala proširenu senku medijastinuma, 5% retikulonodularne promene i 3% atelektazu.



Tabela 5. Distribucija pacijenata prema RTG nalazu

		n (%)
RTG toraxa	uredan	73 (64)
	proširena senka medijastinuma	32 (28.1)
	retikonodlularne	6 (5.3)
	fibrozne	0 (0)
	atelektaza	3 (2.6)



Grafikon 3. Distribucija pacijenata prema RTG nalazu

Distribucija pacijenata prema CT nalazu je prikazana u Tabeli 6. Polovina pacijenata je imala uredan CT nalaz. Petina pacijenata je imala fibrozne promene, 15% ground glass promene, a 6% pacijenata je imalo konsolidacije. CT kompresija je registrovana kod 7 pacijenata.

Tabela 6. Distribucija pacijenata prema CT nalazu

		n (%)
CT uredan	ne	59 (51.8)
	da	55 (48.2)
CT fibrozne	ne	92 (80.7)
	da	22 (19.3)
CT GGO	ne	96 (84.2)
	da	18 (15.8)
CT konsolidacije	ne	107 (93.9)
	da	7 (6.1)
CT emfizem	ne	106 (93)
	da	8 (7)
CT bule	ne	112 (98.2)
	da	2 (1.8)
CT tree in bud	ne	108 (94.7)
	da	6 (5.3)
CT nodularne	ne	105 (92.1)
	da	9 (7.9)
CT limfadenopatija	ne	112 (98.2)
	da	2 (1.8)
CT granulomi	ne	113 (99.1)
	da	1 (0.9)
CT kompresija	ne	107 (93.9)
	da	7 (6.1)

Kada su promene na CT grupisane na akutne i hronične, 10% pacijenata je imalo akutne a 41% hronične promene, Tabela 7.

Tabela 7. Distribucija pacijenata prema akutnim i hroničnim promenama na CT toraksa

		n (%)
Akutne	ne	102 (89.5)
	da	12 (10.5)
Hronične	ne	67 (58.8)
	da	47 (41.2)

Distribucija pacijenata prema nalazima testova plućne funkcije je prikazana u Tabeli 8. Petina pacijenata je imalo patološki spirometrijski nalaz. Skoro polovina pacijenata je imala hiperinflaciju mereno telesnom pletizmografijom. Trećina pacijenata je imalo oštećenje difuzijskog kapaciteta pluća.

Tabela 8. Distribucija pacijenata prema nalazima testova plućne funkcije

		n (%)
SPIROMetriJA	normalan	91 (79.8)
	opstrukcija	13 (11.4)
	restrikcija	10 (8.8)
HIPERINFLACIJA	ne	59 (51.7)
	da	53 (48.3)
OŠTEĆENJE DIFUZIJE	ne	81 (71.1)
	da	32 (28.9)

#### 4.2 Korelacija funkcijskih, kliničkih i radiografskih pokazatelja

Korelacija trajanja tegoba sa pulmološkim parametrima je prikazana u Tabeli 9. Nije bilo statistički značajne povezanosti FVC i FEV1 sa trajanjem tegoba. Umerena, negativna korelacije je registrovana između trajanja tegoba i FEV1/FVC odnosa. Pacijenti sa dužim trajanjem tegoba su imali niže vrednosti FEV1/FVC odnosa.

Nije bilo statistički značajne povezanosti TLC, RV, ITGV, RV/TLC sa trajanjem tegoba. Slaba, negativna korelacije je registrovana između trajanja tegoba i DLCO. Pacijenti sa dužim trajanjem tegoba su imali niže vrednosti DLCO. Nije bilo značajne povezanosti trajanja tegoba i KCO.

Tabela 9. Korelacija trajanja tegoba sa pulmološkim parametrima

		TRAJANJE TEGOBA
FVC %	r	0.150
	p	0.112
FEV1 %	r	-0.036
	p	0.701
FEV1/FVC	r	-.308**
	p	0.001
TLC	r	0.091
	p	0.337
RV	r	-0.017
	p	0.858
ITGV	r	0.044
	p	0.645
RV/TLC	r	-0.038
	p	0.686
DLCO %	r	-.194*
	p	0.039
KCO %	r	-0.162
	p	0.087

Poređenje osnovnih karakteristika pacijenata prema podtipu ahalazije je prikazano u Tabeli 10. Prosečna starost pacijenata se nije značajno razlikovala prema podtipu ahalazije. Učestalost pacijenata muškog pola je bila najviša kod pacijenata sa ahalazijom podtipa 1, a najmanja kod podtipa 3 ali bez statistički značajne razlike. Učestalost navike pušenja je bila slična kod sva tri podtipa ahalazije, bez statistički značajne razlike. Učestalost komorbiditeta i respiratornih tegoba je bila slična između sve tri grupe, bez statistički značajne razlike u podtipovima.

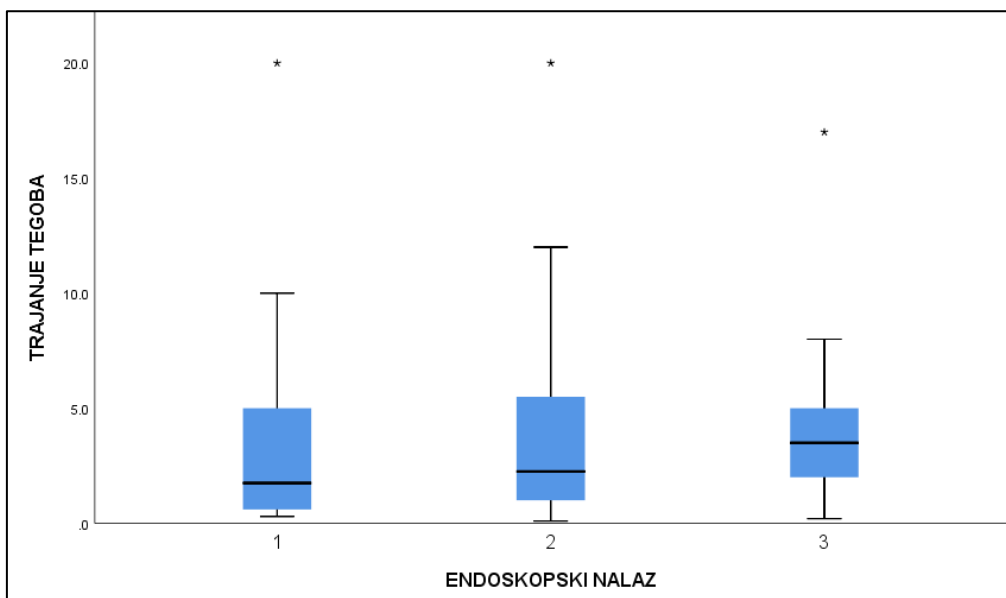
Tabela 10. Poređenje osnovnih karakteristika pacijenata prema tipu ahalazije

		1	2	3	p
Starost		51 ± 17.2	51.6 ± 17.4	54.9 ± 18	0.757
Pol	muški	26 (61.9)	29 (50)	5 (35.7)	0.200
	ženski	16 (38.1)	29 (50)	9 (64.3)	
Pušački status	nepušač	24 (57.1)	30 (51.7)	6 (42.9)	0.918
	bivši pušač	7 (16.7)	10 (17.2)	3 (21.4)	
	pušač	11 (26.2)	18 (31)	5 (35.7)	
Komorbiditeti	ne	16 (38.1)	29 (50)	6 (42.9)	0.492
	da	26 (61.9)	29 (50)	8 (57.1)	
Resp. tegobe	ne	21 (50)	28 (48.3)	7 (50)	0.983
	da	21 (50)	30 (51.7)	7 (50)	

Trajanje tegoba i dijametar ezofagusa su poređeni prema podtipovima ahalazije, rezultati su prikazani u Tabeli 11 i Grafikonu 4. Trajanje tegoba i dijametar ezofagusa su bili najduži kod podtipa 3 ali bez statistički značajne razlike.

Tabela 11. Trajanje tegoba i dijametar ezofagusa prema podtipovima ahalazije

	1	2	3	p
TRAJANJE TEGOBA	1.8(0.6-5)	2.3(1-5.5)	3.5(2-5)	0.472
DIJAMETAR cm	4.8 ± 1.7	5 ± 1.4	5.8 ± 2.3	0.169



Grafikon 4. Trajanje tegoba prema podtipu ahalazije

Poređenje CT nalaza pacijenata prema podtipu ahalazije je prikazano u Tabeli 12. Učestalost patoloških promena se nije razlikovala prema tipu ahalazije. Fibrozne promene su najmanje bile zastupljene kod podtipa 3 ali bez statistički značajne razlike. “Ground glass” promene su bile najviše zastupljene kod podtipa 3 ali bez statistički značajne razlike. Konsolidacije i emfizem su bile najzastupljenije kod podtipa 2 ahalazija, bez statistički značajne razlike. Bule su bile prisutne kod 2 pacijenata sa podtipom 1, dok kod druga dva tipa nisu registrovane ove promene. “Three in bud” promene su registrovane kod 3 pacijenata podtipa 1, dva podtipa 2 i jednog sa podtipom 3 ahalazije. Nodularne promene su bile registrovane sa najvećom učestalošću kod podtipa 1 ahalazije, bez značajne razlike između grupa. Limfadenoparija je bila registrovana kod jednog pacijenata sa podtipom 1 i jednog sa podtipom 2 ahalazije. Granulomi su bili registrovani kod jednog pacijenata sa podtipom 1 ahalazije. Kompresija je bila registrovana kod 4 pacijenta sa podtipom 2 ahalazije. Nije bilo statistički značajne razlike u učestalosti akutnih promena prema tipu ahalazije. Hronične promenesu bile najviše zastupljene kod podtipa 3 ahalazije, ali bez statistički značajne razlike.

Tabela 12. Poređenje najčešćih CT nalaza pacijenata prema podtipu ahalazije

		1 n=42	2 n=58	3 n=14	p
CT	ne	23 (54.8)	28 (48.3)	8 (57.1)	0.742
	da	19 (45.2)	30 (51.7)	6 (42.9)	
fibrozne	ne	33 (78.6)	47 (81)	12 (85.7)	0.833
	da	9 (21.4)	11 (19)	2 (14.3)	
GGO	ne	38 (90.5)	48 (82.8)	10 (71.4)	0.217
	da	4 (9.5)	10 (17.2)	4 (28.6)	
akutne	ne	37 (88.1)	52 (89.7)	13 (92.9)	0.879
	da	5 (11.9)	6 (10.3)	1 (7.1)	
hronične	ne	24 (57.1)	36 (62.1)	7 (50)	0.687
	da	18 (42.9)	22 (37.9)	7 (50)	
kompresija na traheju	ne	40 (95.2)	54 (93.1)	13 (92.9)	0.896
	da	2 (4.8)	4 (6.9)	1 (7.1)	

Poređenje parametara testova plućne funkcije prema podtipu ahalazije je prikazano u Tabeli 13. Parametri FVC, FEV1, FEV1/FVC se nisu statistički značajno razlikovali prema podtipu ahalazije. TLC se statistički značajno razlikovao između grupa, sa najvisim vrednostima kod podtipa 2 ahalazije. Post hoc analizom je utvrđeno da je razlika značajna između prvog i drugog podtipa ahalazije ( $p=0.014$ ), ali ne i između prvog i trećeg ( $p=0.166$ ) i drugog i trećeg podtipa ahalazije ( $p=0.790$ ). TLC se statistički značajno razlikovao između grupa, sa najnižim vrednostima kod tipa 1 ahalazije. Nije bilo statistički značajne razlike u RV; ITGV; RV/TLC parametrima prema podtipu ahalazije. Parametri DLCO i KCO se nisu značajno razlikovali prema podtipu ahalazije.

Tabela 13. Poređenje parametara testova plućne funkcije prema podtipu ahalazije

	1 n=42	2 n=58	3 n=14	p
FVC %	105.6 ± 18	112.7 ± 17.7	113.4 ± 13.5	0.104
FEV1 %	103.7 ± 19.3	108.3 ± 20.1	102.6 ± 18	0.409
FEV1/FVC	80.6 ± 9.4	79.1 ± 8.7	74.8 ± 8	0.107
TLC	107 ± 13.5	113.6 ± 12.5	112.6 ± 13.2	0.043
RV	127.8 ± 31	132.7 ± 32.2	133.6 ± 40.2	0.732
ITGV	126.2 ± 26.2	134.3 ± 26.9	135 ± 28.1	0.293
RVTLC	113.2 ± 22.8	113.3 ± 25.1	114.4 ± 25.8	0.986
DLCO %	86.9 ± 17.6	87.1 ± 16.7	84.8 ± 13.7	0.899
KCO %	90.6 ± 15.9	88.5 ± 13.3	85.8 ± 11.4	0.519

Parametri disajne funkcije su poređeni prema tipu ahalazije, rezultati su prikazani u Tabeli 14. Nije bilo statistički značajne razlike u patološkom nalazu disajne funkcije prema podtipu ahalazije. Učestalost poboljšanja disajne funkcije nakon operacije se nije značajno razlikovala prema podtipu ahalazije. Učestalost hiperinflacije se nije značajno razlikovala između grupa. Učestalost smanjenja hiperinflacije nakon operacije je bila najniža kod podtipa 3 ahalazije, razlika je statistički značajna prema podtipu ahalazije. Učestalost oštećenja difuzije i pseudohiperinflacija se nisu značajno razlikovale između grupa.

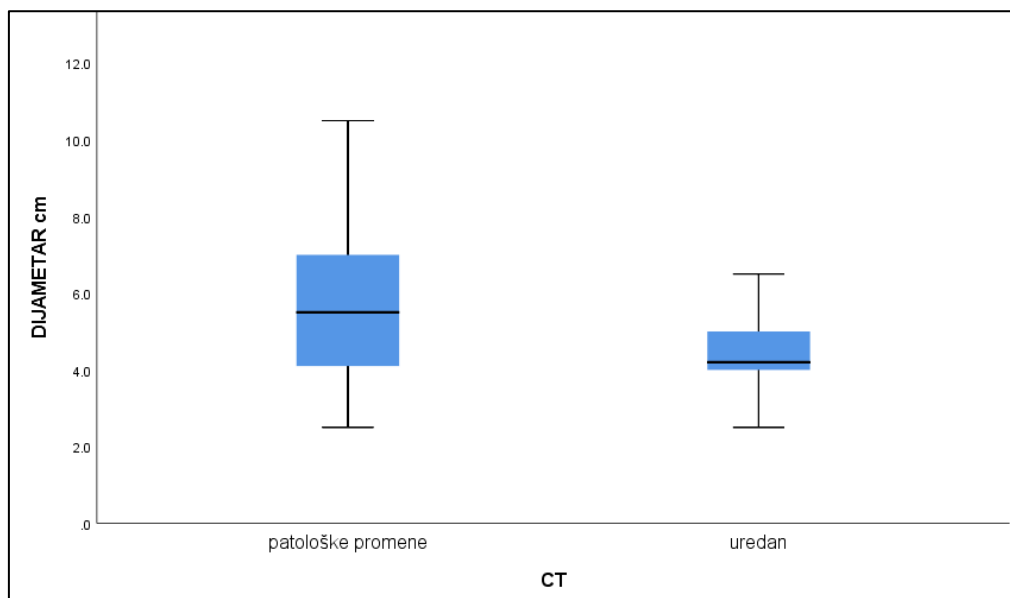
Tabela 14. Parametri disajne funkcije i korelacija postojanja poboljšanja nakon operacije

		1 n=42	2 n=58	3 n=14	p
NALAZ DF	normalan	32 (76.2)	48 (82.8)	11 (78.6)	0.129
	opstrukcija	3 (7.1)	7 (12.1)	3 (21.4)	
	restrikcija	7 (16.7)	3 (5.2)	0 (0)	
POBOLJSANJE DF	ne	17 (56.7)	18 (56.3)	7 (63.6)	0.906
	da	13 (43.3)	14 (43.8)	4 (36.4)	
HIPERINFLACIJA	ne	23 (56.1)	28 (49.1)	8 (57.1)	0.743
	da	18 (43.9)	29 (50.9)	6 (42.9)	
SMANJENJE HIPERINFLACIJE	ne	18 (62.1)	14 (37.8)	8 (80)	0.026
	da	11 (37.9)	23 (62.2)	2 (20)	
OŠTEĆENJE DIFUZIJE	ne	29 (69)	42 (73.7)	10 (71.4)	0.880
	da	13 (31)	15 (26.3)	4 (28.6)	
PSEUDOHIPERINFLACIJA	ne	30 (71.4)	34 (58.6)	11 (78.6)	0.231
	da	12 (28.6)	24 (41.4)	3 (21.4)	

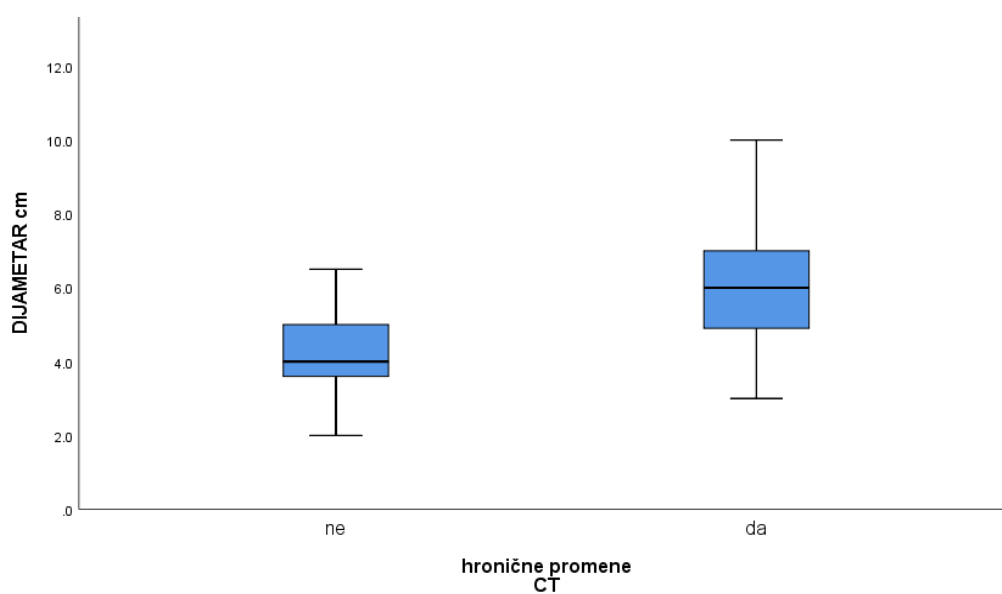
Dijametar jednjaka je poređen prema CT promenama, rezultati su prikazani u Tabeli 15. Pacijenti sa patološkim promenama na CT su imali statistički značajno veći dijametar jednjaka, Grafikon 5. Pacijenti sa fibrozim promenama na CT su imali statistički značajno veći dijametar jednjaka. Nije bilo statistički značajne razlike u dijimetru jednjaka kod pacijenata sa akutnim promenama na CT. Pacijenti sa hroničnim promenama na CT su imali statistički značajno veći dijametar jednjaka, Grafkon 6.

Tabela 15. Poređenje dijametra jednjaka sa CT promenama

	n		mean±sd	p
CT	59	patološke	5.6 ± 1.9	<0.001
	55	normalne	4.3 ± 1	
fibroza	92	ne	4.7 ± 1.5	<0.001
	22	da	6.2 ± 1.7	
akutne	102	ne	5 ± 1.6	0.524
	12	da	5.3 ± 1.8	
hronične	67	ne	4.2 ± 0.9	<0.001
	47	da	6.1 ± 1.8	



Grafikon 5. Dijametar jednjaka prema CT nalazu



Grafikon 6. Dijametar jednjaka prema hroničnim promenama na CT toraksa

Poređenjem parametara hroničnih promena na CTu toraksa sa koeficijentom difuzije, nije dokazana statistička povezanost. Podaci su prikazani u Tabeli 16.



Tabela 16. Poređenje parametara difuzije i hroničnih CT promena

## Chi-Square Tests

	Value	df	Asymptotic Significance (2- sided)	Exact Sig. (2- sided)	Exact Sig. (1- sided)
Pearson Chi-Square	2.444 <sup>a</sup>	1	.118		
Continuity Correction <sup>b</sup>	1.826	1	.177		
Likelihood Ratio	2.422	1	.120		
Fisher's Exact Test				.141	.089
Linear-by-Linear Association	2.422	1	.120		
N of Valid Cases	113				

a. 0 cells (0.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 13.31.

b. Computed only for a 2x2 table

Poređenje parametara prema prisustvu i odsustvu hiperinflacije prikazano je u Tabeli 17. Starost, trajanje tegoba i dijametar dilatiranog jednjaka se nisu statistički značajno razlikovali između grupa pacijenata sa ahalazijom.

CT nalaz grudnog koša se nije značajno razlikovao prema prisustvu i odsustvu hiperinflacije. Nije bilo statistički značajne razlike u podtipu ahalazije prema prisustvu i odsustvu hiperinflacije.

Tabela 17. Poređenje parametara prema prisustvu i odsustvu hiperinflacije

		HIPERINFLACIJA		p
		ne	da	
STAROST		54.4 ± 16.9	48.8 ± 17.6	0.093
TRAJANJE TEGOBA		3.7 ± 5.2	4.1 ± 4.8	0.681
DIJAMETAR cm		4.9 ± 1.6	5.1 ± 1.7	0.572
CT NORMALAN NALAZ	ne	28 (47.5)	29 (54.7)	0.443
	da	31 (52.5)	24 (45.3)	
ENDOSKOPSKI NALAZ	1	23 (39)	18 (34)	0.743
	2	28 (47.5)	29 (54.7)	
	3	8 (13.6)	6 (11.3)	

Poređeni su parametri disajne funkcije prema prisutvu i odsustvu hiperinflacije, rezultati su prikazani u Tabeli 18. Nije bilo statistički značajne razlike prema prisustvu respiratornih tegoba. Nalaz disajne funkcije, CT nalaz i podtip ahalazije se nije razlikovao prema prisustvu i odsustvu hiperinflacije. Poboljšanje disajne funkcije je bilo statistički značajno češće kod pacijenata sa hiperinflacijom.

Tabela 18. Parametri disajne funkcije prema prisutvu i odsustvu hiperinflacije

		HIPERINFLACIJA		
		ne	da	p
Resp tegobe	ne	28 (47.5)	28 (52.8)	0.570
	da	31 (52.5)	25 (47.2)	
Nalaz DF	normalan	50 (84.7)	40 (75.5)	0.345
	opstrukcija	4 (6.8)	8 (15.1)	
	restrikcija	5 (8.5)	5 (9.4)	
Poboljšanje DF	ne	28 (68.3)	13 (41.9)	0.025
	da	13 (31.7)	18 (58.1)	
CT uredan	ne	28 (47.5)	29 (54.7)	0.443
	da	31 (52.5)	24 (45.3)	
ENDOSKOPSKI NALAZ	1	23 (39)	18 (34)	0.743
	2	28 (47.5)	29 (54.7)	
	3	8 (13.6)	6 (11.3)	

Poređene su prosečne vrednosti (% od predviđenih vrednosti) preoperativnih i postoperativnih spirometrijskih parametara (FVC i FEV1). Poboljšanje FEV1 je bilo statistički značajno u odnosu na neznatno poboljšanje prosečnih vrednosti FVC (%). Poboljšanje FVC: 4 za podtip 1, 3 za podtip 2. Poboljšanje FEV1: 4 za podtip 1, 4 za podtip 1, 1 za podtip 3. Rezultati su prikazani u Tabeli 19.

Tabela 19. Poređenje razlike prosečnih preoperativnih i postoperativnih spirometrijskih parametara

	Preoperativno	Postoperativno
FVC	67.1 ± 2.1	68.8 ± 1.7
FEV1	66.7 ± 4.3	78.3 ± 3.8
FEV1/FVC	80.5 ± 6.6	81.2 ± 4.7

Poređeni su parametri plućne funkcije sa postojanjem hiperinflacije, rezultati su prikazani u Tabeli 20. Nije bilo značajne razlike u FVC, FEV1, FEV1/FVC preoperativnim i postoperativnim vrednostima.

TLC, RV, ITGV, RV/ITGV vrednosti parametara preoperativno i postoperativno su bile statistički značajno više kod pacijenata sa hiperinflacijom.

DLCO se nije značajno razlikovao između grupa. TLC i RV/TLC dif su bili statistički značajno viši kod pacijenata sa hiperinflacijom.

Tabela 20. Poređenje parametara plućne funkcije prema hiperinflaciji

	HIPERINFLACIJA		
	ne	da	p
FVC %	110.5 ± 16.6	109.8 ± 18.9	0.839
FEV1 %	107.9 ± 18.7	104.1 ± 19.9	0.299
FEV1/FVC	79.3 ± 7.8	79.2 ± 10.2	0.938
FVC % postOP	113.9 ± 16.8	112.8 ± 19.3	0.939
FEV1 % postOP	111.5 ± 18.9	104.1 ± 19.2	0.797
FEV1/FVC	80.5 ± 6.6	78 ± 10.4	0.205
TLC	103.8 ± 11.2	119.1 ± 10.5	<0.001
RV	108.4 ± 17.5	156.5 ± 26.5	<0.001
ITGV	115.9 ± 21	148.9 ± 21.8	<0.001
RV/TLC	100 ± 17.5	128.3 ± 22.1	<0.001
TLC postOP	103.1 ± 9.3	111.1 ± 10.9	0.001
RV postOP	103.7 ± 16.5	126.8 ± 29.8	<0.001
ITGV postOP	111.5 ± 18.9	125.7 ± 22.3	0.004
RVTLC postOP	96.6 ± 17.1	112.9 ± 19.1	<0.001
DLCO %	88.9 ± 16.4	84.2 ± 15	0.118
KCO %	93.4 ± 13.7	84 ± 12.3	<0.001
TLC dif	97.6 ± 11.9	102.1 ± 10.7	0.039
RVTLC dif	93.1 ± 12.8	107 ± 17.2	<0.001

#### 4.2.1 Poređenje parametara prema prisustvu i odsustvu pseudohiperinflacije

Starost, trajanje tegoba i dijametar se nisu statistički značajno razlikovali između grupa. CT nalaz se nije značajno razlikovao prema prisustvu i odsustvu pseudohiperinflacije. Nije bilo značajne razlike u tipu ahalaizije prema prisustvu i odsustvu pseudohiperinflacije (Tabela 21).

Tabela 21. Poređenje parametara prema prisustvu i odsustvu pseudohiperinflacije

	PSEUDOHIPERINFLACIJA			
		ne	da	p
STAROST		51.7 ± 17.5	51.8 ± 17	0.983
TRAJANJE TEGOBA		4 ± 5.1	4.3 ± 5.3	0.805
DIJAMETAR cm		5 ± 1.6	5 ± 1.7	0.981
CT uredan	ne	39 (52)	20 (51.3)	0.942
	da	36 (48)	19 (48.7)	
ENDOSKOPSKI NALAZ	1	30 (40)	12 (30.8)	0.231
	2	34 (45.3)	24 (61.5)	
	3	11 (14.7)	3 (7.7)	

Poređeni su parametri disajne funkcije prema prisutvu i odsustvu pseudohiperinflacije, rezultati su prikazani u Tabeli 22.

Nije bilo statistički značajne razlike prema respiratornim tegobama. Nalaz disajne funkcije se nije razlikovao prema prisutvu i odsustvu pseudohiperinflacije.

Poboljšanje disajne funkcije je bilo statistički značajno češće kod pacijenata sa pseudohiperinflacijom.

Poboljšanje nalaza telesne pletizmografije (hiperinflacije) je bilo statistički značajno češće kod pacijenata sa pseudohiperinflacijom.

Tabela 22. Parametri disajne funkcije prema prisutvu i odsustvu pseudohiperinflacije

		PSEUDOHIPERINFLACIJA		p
		ne	da	
Resp. tegobe	ne	35 (46.7)	21 (53.8)	0.476
	da	40 (53.3)	18 (46.2)	
Nalaz spirometrije	normalan	57 (76)	34 (87.2)	0.215
	opstrukcija	9 (12)	4 (10.3)	
	restrikcija	9 (12)	1 (2.6)	
Poboljšanje spirometrije	ne	33 (66)	9 (39.1)	0.031
	da	17 (34)	14 (60.9)	
Poboljšanje hiperinflacije	ne	35 (70)	5 (19.2)	<0.001
	da	15 (30)	21 (80.8)	

Poređeni su parametri plućne funkcije prema pseudohiperinflaciji, rezultati su prikazani u Tabeli 23. Pacijenti su podjeljeni u dve grupe. Prva grupa su bili pacijenti kod kojih nije dokazana pseudohiperinflacija dok su drugu grupu činili pacijenti koji su imali potvrđenu pseudohiperinflaciju.

Nije bilo značajne razlike u prema životnoj dobi, trajanju tegoba, dijametru jednjaka među grupama pacijenata koji su imali pseudohiperinflaciju I onih koji nisu imali dokazanu pseudohiperinflaciju.

Nije bilo statistički značajne razlike u FVC, FEV1, FEV1/FVC preoperativnim i postoperativnim vrednostima kod ove dve grupe ispitanika.

TLC, RV, ITGV, RV/ITGV vrednosti parametara preoperativno su bile statistički značajno više kod pacijenata sa pseudohiperinflacijom. Postoperativno, samo se TLC statistički značajno razlikovao između grupa tj bio veći kod pacijenata sa pseudohiperinflacijom.

KCO je bio značajno niži kod pacijenata sa pseudohiperinflacijom.

TLC i RV/TLC dif se nisu značajno razlikovali između ove dve grupe ispitanika.

Zabeležene su značajno veće prosečne vrednosti TLC, RV i RV/TLC pacijenata koji su u bili grupi sa potvrđenom pseudohiperinflacijom mereno body pletizmografijom u odnosu na prosečne vrednosti TLC, RV i RV/TLC kod istih pacijenata koji su mereni metodom dilucije.

Tabela 23. Poređenje pulmoloških parametara kod pacijenata sa pseudohiperinflacijom

	PSEUDOHIPERINFLACIJA		p
	ne	da	
STAROST	51.7 ± 17.5	51.8 ± 17	0.983
TRAJANJE TEGOBA	4 ± 5.1	4.3 ± 5.3	0.805
DIJAMETAR cm	5 ± 1.6	5 ± 1.7	0.981
FVC %	108.1 ± 18.1	114.1 ± 16.1	0.085
FEV1 %	104.2 ± 19.5	109.3 ± 19.3	0.185
FEV1/FVC	79.3 ± 8.7	78.7 ± 9.6	0.733
FVC % postOP	112.3 ± 17.7	116.4 ± 17.7	0.358
FEV1 % postOP	108.5 ± 19.6	109.1 ± 18.8	0.910
TLC	106.6 ± 13	119.5 ± 8.7	<0.001
RV	122 ± 33.1	148.2 ± 23.8	<0.001
ITGV	122 ± 24.9	149.4 ± 20.8	<0.001
RV/TLC	110.1 ± 26.7	119.7 ± 17.2	0.045
TLC postOP	104.9 ± 11.7	110.2 ± 7.6	0.023
RV postOP	113.9 ± 28.6	114.2 ± 20.5	0.961
ITGV postOP	116.8 ± 24.1	119.9 ± 15.7	0.555
RV/TLC postOP	104.4 ± 21.1	103 ± 16.8	0.758
DLCO %	87.9 ± 17.7	84.4 ± 14.3	0.282
KCO %	91.5 ± 14.6	83.9 ± 11.7	0.006
TLC dif	98.6 ± 13.1	102 ± 8.1	0.145
RV/TLC dif	100.2 ± 19.1	98.9 ± 9.7	0.693

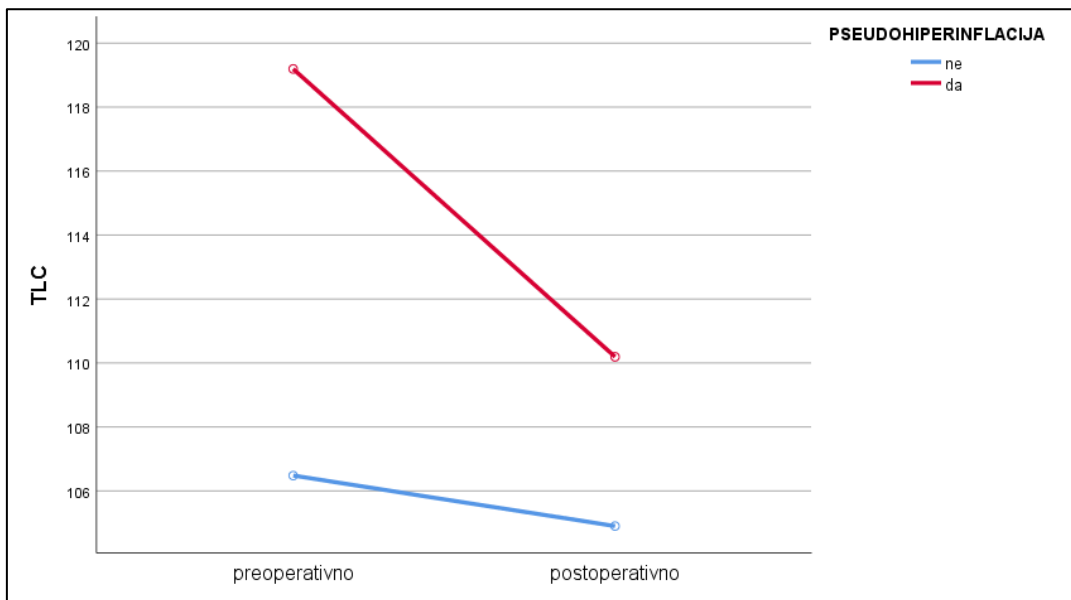
Poređene su razlike preoperativnih i postoperativnih parametara kod pacijenata sa i bez pseudohiperinflacije, rezultati su prikazani u Tabeli 24, Grafikon 7-10.

Vrednosti TLC, RV, ITGV, RV/TLC su bili statistički značajno niži nakon operacije.

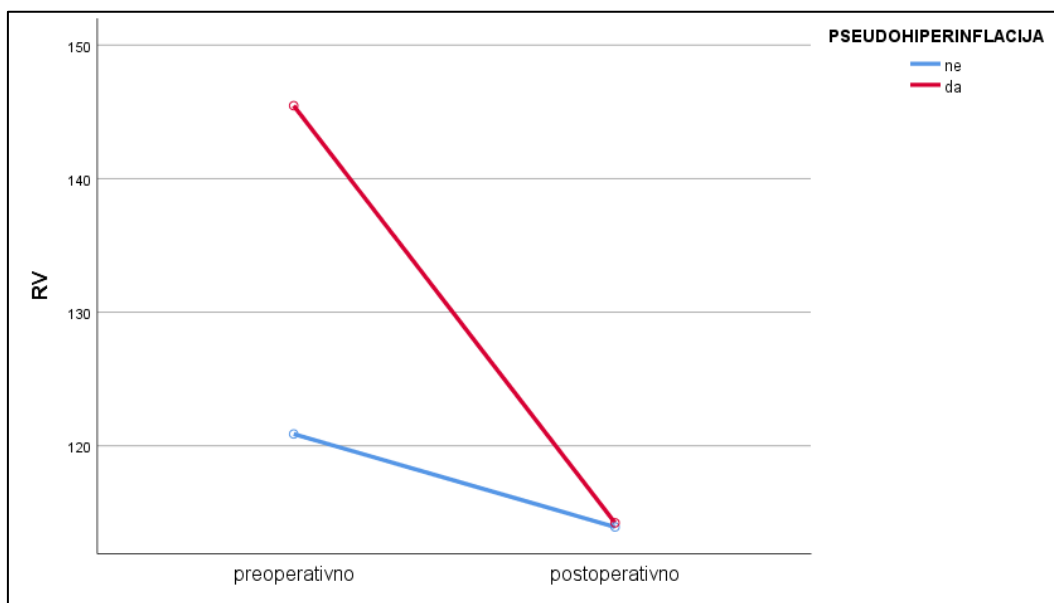
Takođe, postojala je značajna intekacija između grupa, kod pacijenata sa pseudohiperinflacijom ovo snižavanje parametara je bilo izraženije (pacijenti sa pseudohiperinflacijom imaju više vrednosti na preoperativno a onda se praktično postoperativne vrednosti izjednačavaju sa pacijentima bez pseudohiperinflacije nakon operacije).

Tabela 24. Poređenje preoperativnih i postoperativnih pulmoloških parametara

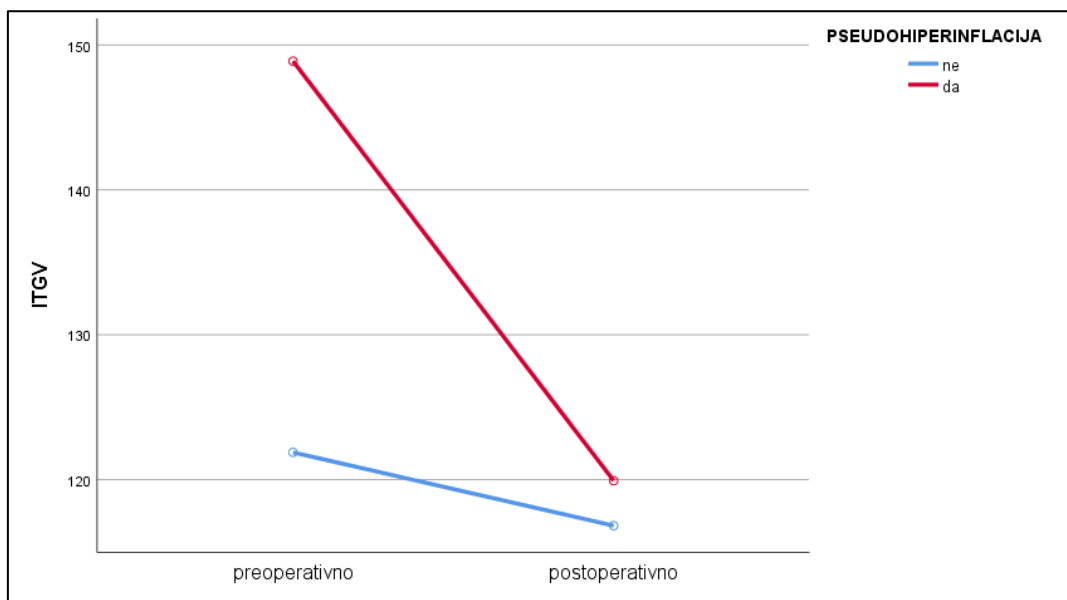
	preoperativno		postoperativno		p	P*
	PSEUDOHIPERINFLACIJA		PSEUDOHIPERINFLACIJA			
	ne	da	ne	da		
TLC	106.6 ± 13	121.5 ± 8.7	104.9 ± 11.7	110.2 ± 7.6	<0.001	<0.001
RV	118.2 ± 33.1	148.2 ± 23.8	113.9 ± 28.6	114.2 ± 20.5	<0.001	<0.001
ITGV	119.1 ± 24.9	149.4 ± 20.8	116.8 ± 24.1	119.9 ± 15.7	<0.001	<0.001
RV/TLC	110.1 ± 26.7	121.7 ± 17.2	104.4 ± 21.1	103 ± 16.8	<0.001	0.006



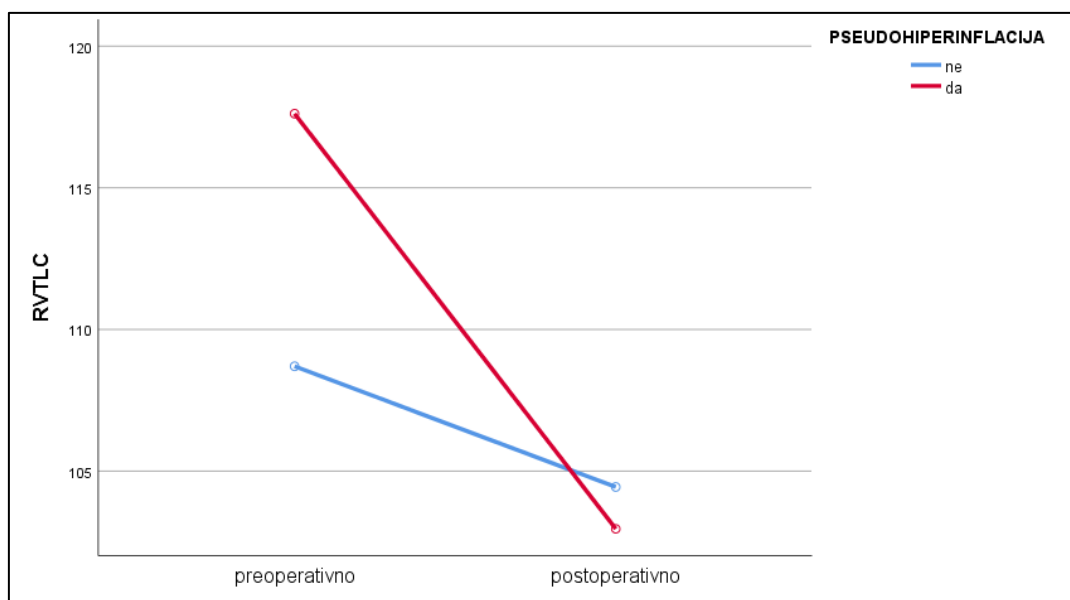
Grafikon 7. TLC preoperativno i postoperativno prema prisustvu i odsusutvu pseudohiperinflacije



Grafikon 8. RV preoperativno i postoperativno prema prisustvu i odsusutvu pseudohiperinflacije



Grafikon 9. Vrednosti ITGV preoperativno i postoperativno prema prisustvu i odsutstvu pseudohiperinflacije



Grafikon 10. Vrednosti RV/TLC preoperativno i postoperativno prema prisustvu i odsutstvu pseudohiperinflacije

Procentualne promene pulmoloških parametara su prikazane u Tabeli 25. Medijana procentualne promene za TLC je 2.8%, RV 5.9%, ITGV 5.1% a RVTL 4%.

Tabela 25. Procentualne promene pulmoloških parametara su prikazane

	Aritmetička				
	sredina	sd	Medijana	Percentil 25	Percentil 75
TLC %promena	3.4	6.7	2.8	-.9	7.3
RV %promena	9.7	15.7	5.9	.0	22.7
ITGV %promena	8.6	13.4	5.1	.9	16.1
RVTL %promena	5.4	12.9	4.0	-1.1	11.6

Dokaz pseudohiperinflacije je prikazan u Tabeli 26. kod pacijenata koji su imali hiperinflaciju verifikovanu body pletizmografijom (53 pacijenta) ali nisu imali CT nalaz emfizema, kompresije na traheju ili opstrukciju u sirometrijskom nalazu koji bi opravdali hiperinflaciju.

Tabela 26. .Postojanje hiperinflacije na osnovu nalaza body pletizmografije

Pacijenti sa hiperinflacijom	
Emfizem da	8
ne	36
Kompresija traheje da	4
ne	39
Opstrukcija da	4
ne	35

Od 53 pacijenata kojima je verifikovana hiperinflacija, pseudohiperinflacija je dokazana kod 39 pacijenata (73.6%). Poboľsanje pseudohiperinflacije je verifikovano postoperativno kod 25 pacijenata, a normalizacija kod 21 od njih. Učestalost poboljšanja tj normalizacije pseudohiperinflacije prikazano je u tabeli 27. Više od polovine su bile podtipa 2. Dokazana se statistička značajna razlika u podtipu ahalazije (p 0.006).



Tabela 27. Učestalost poboljšanja pseudohiperinflacije prema podtipu ahalazije

Pseudohiperinflacija	
Poboljšanje: podtip 1	7 (28%)
podtip 2	16 (64%)
podtip 3	2 (8%)
Normalizacija: podtip 1	6 (28.6%)
podtip 2	15 (71.4%)
podtip 3	0

### 4.3 Korelacija postojanja platoa sa kliničkim, endoskopskim i radografskim nalazima

U tabeli 28 prikazana je učestalost postojanja platoa prema tipu ahalazije. Kod 6 pacijenata (4 za tip 1 i 2 za tip 2 ahalazije) bio opisan plato u inspirijumu na spirometrijskoj krivulji protok-volumen što se poklapa sa pacijentima koji su imali megaezofagus, dok su ostali imali plato u ekspirijumu.

Tabela 28. Učestalost postojanje platoa prema tipu ahalazije

n (%)	1	2	3
Plato	16(40.5)	18(31)	3(21.4)

U tabelama 29 i 30 je prikazana korelacija postojanja platoa i sniženog PEF sa postojanjem megaezofagusa, tipom ahalazije, postojanja pseudohiperinflacije i hroničnim promenama na CT-u toraksa gde nije dokazana statistička značajna povezanost.

Tabela 29. Uticaj postojanja megaezofagusa, tipa ahalazije, pseudohiperinflacije i hroničnih promena na pojavu spirometrijskog platoa

		plato			
		0		1	
		Count	Column N %	Count	Column N %
megaezofagus	ne	71	92.2%	34	91.9%
	da	6	7.8%	3	8.1%
ENDOSKOPSKI NALAZ	1	26	33.8%	16	43.2%
	2	40	51.9%	18	48.6%
	3	11	14.3%	3	8.1%
PSEUDOHIPERINFLACIJA	ne	54	70.1%	21	56.8%
	da	23	29.9%	16	43.2%
Hronicne CT promene	ne	45	58.4%	22	59.5%
	da	32	41.6%	15	40.5%

Tabela 30. Uticaj postojanja megaezofagusa, tipa ahalazije, pseudohiperinfalacije i hroničnih promena na sniženje PEF ispod 80%

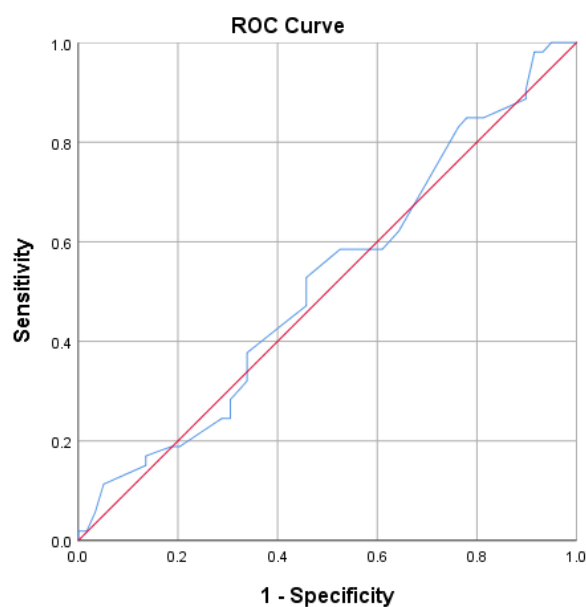
		pef<80			
		.00		1.00	
		Count	Column N %	Count	Column N %
megaezofagus	ne	18	90.0%	87	92.6%
	da	2	10.0%	7	7.4%
ENDOSKOPSKI NALAZ	1	7	35.0%	35	37.2%
	2	9	45.0%	49	52.1%
	3	4	20.0%	10	10.6%
PSEUDOHIPERINFLACIJA	ne	13	65.0%	62	66.0%
	da	7	35.0%	32	34.0%
Hronicne CT promene	ne	12	60.0%	55	58.5%
	da	8	40.0%	39	41.5%

Dokazana je statistička korelacija postojanja platoa na krivulji protok volumen i PEF ispod 80% (p 0.001) i prikzana u Tabeli 31.

Tabela 31. Korelacija postojanja platoa i PEF ispod 80%

		pef<80			
		.00		1.00	
		Count	Column N %	Count	Column N %
plato	0	6	30.0%	71	75.5%
	1	14	70.0%	23	24.5%

Dijametar dilatiranog jednjaka ne može poslužiti u predikciji postojanja hiperinflacije (Grafikon 11)



Diagonal segments are produced by ties.

Grafikon 11. Površina ispod krive hiperinflacija-dijametar ezofagusa

Nije dokazana statistička poveznost dijametra ezofagusa na pojavu platoa ili sniženja PEF vrednosti, ali je dokazana statistička povezanost hiperinflacije sa PEF manjim od 80%. Pacijenti koji su imali PEF manji od 80% su imali hiperinflaciju (Tabela 32).

Tabela 32. Korealacija PEF<80 I hiperinflacije

<b>HIPERINFLACIJA * PEF&lt;80 Crosstabulation</b>					
		pef<80		Total	
		.00	1.00		
HIPERINFLACIJA	ne	Count	6	53	59
		% within pef<80	31.6%	57.0%	52.7%
	da	Count	13	40	53
		% within pef<80	68.4%	43.0%	47.3%
Total		Count	19	93	112
		% within pef<80	100.0%	100.0%	100.0%
<b>Chi-Square Tests</b>					
	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	4.086 <sup>a</sup>	1	.043		
Continuity Correction <sup>b</sup>	3.131	1	.077		
Likelihood Ratio	4.142	1	.042		
Fisher's Exact Test				.048	.038
Linear-by-Linear Association	4.050	1	.044		
N of Valid Cases	112				

a. 0 cells (0.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 8.99.

b. Computed only for a 2x2 table

Empeys index preko 10 je dokazan kod 6 pacijenata kod kojih je dokazan plato u inspirijumskom delu krivulje protok-volumen (Tabela 33.)

Tabela 33. Empey index u korelaciji sa drugim parametrima kod pacijenata sa platoom u inspirijumskom delu spirometrijske krivulje

Empeys index	ENDOSKOPSKI NALAZ	PLATO	PEF
10.64	1	da	76
10.1	2	da	88
10.6	1	da	96
10.3	1	da	86
10.6	2	da	108
10.15	1	da	159

Svi pacijenti obuhvaćeni ovim istraživanjem su hirurški laparoskopski tretirani na Klinici za digestivnu hirurgiju, Univerzitetskog Kliničkog centra Srbije. Urađena im je Helerova miotomija sa ili bez fundoplikacije prema proceni hirurga operatora.

U ispitivanoj grupi, nisu zabeležene komplikacija tokom ili neposredno nakon hirurškog tretmana, svi pacijenti su otpušteni kompletno oporavljeni. Nisu prijavili komplikacije ni u postoperativnom toku bolesti, niti na prvom kontrolnom pregledu operatora.

Za šest pacijenata iz ove ispitivane grupe, ovo je bio reoperativni tretman ahalazije koji su prethodno hirurški ili nehirurški lečeni. Najkraći period od prethodne operacije bio je 5 godina a najduži 21 godina.

Od šest reoperisanih pacijenata (podtipovi 1 i 2), kod dvoje je prethodno rađena pneumatska dilatacija (tip 1) a kod ostalih neki od hirurških ili endoskopskih tehnika.

## 5. DISKUSIJA

Ovom studijom smo želeli da dokažemo da ahalazija nije izolovan gastroenterološki entitet već da ima uticaj i konsekvence na okolne strukture kako strukturalno tako i funkcionalno. Istraživanje je imala ulogu da podigne svest o povezanosti ahalazije sa ekstraefagelanim plućnim manifestacijama, uticaju na pojavu respiratornih simptoma, na plućnu funkciju i posledično promenu kapaciteta i volumena, kao i na pojavu ekstraefagelanih akutnih i hroničnih strukturalnih promena u plućima. To sve ukupno može imati uticaj na trajanje tegoba do postavljanja dijagnoze, na tok i ishod lečenja, kao i na kvalitet života ovih pacijenata pre i nakon hirurškog tretmana.

Istraživanje je sprovedeno u Službi funkcionalne dijagnostike, Polikliničke službe Klinike za pulmologiju, UKCS u saradnji sa ezofagealnim hirurzima Klinike za digestivnu hirurgiju. Obuhvatilo je 114 pacijenata operisanih zbog ahalazije u periodu od 2014. do 2019. godine, sa ciljem utvrđivanja postojanja povezanosti poremećaja motiliteta jednaka kod pacijenata sa ahalazijom sa strukturalnim promenama pluća kao i parametrima plućne funkcije pre i nakon operativnog lečenja. Na osnovu manometrijskih podataka raspodela naših pacijenata je bila sledeća: sa tipom 1 ahalazije je bilo 42 pacijenta (36,8%), sa tipom 2 je diagnostikovano 58 pacijenata (50,8%) a samo njih 14 (12,4%) sa tipom 3. Najveća učestalost tipa 2 ahalazije i najmanja učestalost tipa 3 ahalazije u našoj studijskoj grupi se poklapa sa rezultatima ranije sprovedenih studija u svetu, gde je učestalost tipa 3 ahalazije oko 10% (76).

Prosečna starost naših ispitanika je bila 51.7 godina bez statistički značajne razlike u tipovima ahalazije. Ovaj podatak o prosečnoj starosti se uklapa u prosek podataka iz literature da pacijenti u momentu postavljanja dijagnoze u 6. i 7. deceniji života obzirom da je ahalazija hronična bolest sa dužim trajanjem simptoma u proseku do 5 godina (77, 78). Medijana trajanja tegoba naših ispitanika je bila 2 (1-5) godine. Najmlađi pacijent je imao 19 godina dok je najstariji imao 82. Nije bilo statistički značajne razlike u prosečnoj životnoj starosti među tipovima ahalazije. Iako su najmlađi pacijenti bili dominantno sa tipom 2 ahalazije ali je u toj grupi bilo najviše ispitanika tako da se ipak prosečna starost nije razlikovala u odnosu na druga dva tipa. Ispitanici sa tipom 1 i 2 ahalazije bili su prosečno mlađi nego sa ahalazijom tip 3 ali bez statističke razlike. Ovi podaci se poklapaju sa studijama Meillera i kolega iz 2018. gde je takođe najveća životna dob bila u grup tipa 3 ahalazije (79).

Obzirom na prosečnu stariju životnu dob naših ispitanika, očekivano su imali veću stopu komorbiditeta. Više od polovine pacijenata sa ahalazijom u sva tri tipa ahalazije (54.8%) su imala pridružene bolesti od kojih su najčešće bile kardiovaskularne bolesti, šćena bolest i hipotireoza. Najveći broj ispitanika koje su imali bar jedan komorbiditet je bilo u grupi tipa 1 ali nije bilo statistički značajne razlike u zastupljenosti komorbiditeta u zavisnosti od tipa ahalazije. Prema studiji sprovedenoj u Americi dokazano je stariji pacijenti sa većim brojem komorbiditeta imaju veću stopu rehospitalizacija i veću stopu mortaliteta (80). U studiji Tanake i kolega sprovedenoj u Japanu najčešća autoimuna bolest udružena sa ahalazijom je hipotireoza (81). Hipotireoza je i u našoj ispitivanoj grupi bila najčešća autoimuna bolest a od ukupnih komorbiditeta bila je na 5. mestu.

Od ukupnog broja ispitanika, 60 (52.6%) je bilo muškog, a 54 (47.4%) ženskog pola. Ovi podaci sa manjom predominacijom, ali bez statističke značajnosti, muškog pola se poklapaju sa većinom istraživanja. Predominacija muškog pola se može objasniti različitim životnim navikama (pušački status, konzumacija alkohola, vrsta posla) (82, 22). Zastupljenost muškog pola je bila najveća kod tipa 1, a najmanja kod tipa 3 ali bez statistički značajne razlike među tipovima.

Ako govorimo o razlikama u životnim navikama i konzumaciji cigareta, približno isti procenat je bio nepušača (52.6%) i ukupnog broja pušača- aktivnih ili bivših (47.4%). Pušenje je u prošlosti bilo zastupljeno u među višim slojevima društva, a zatim se proširilo na muškarce iz radničke klase, dok se na pušenje kod žena gledalo negativno. Žene su počele da konzumiraju cigarete nakon što se njihov status promenio u 20. veku (83). Procenat aktivnih pušača u svetu je oko 31,9%. Prema podacima Instituta za javno zdravlje Srbije "Dr Milan Jovanović Batut" iz 2019. procenat pušača oba pola je bio sličan, zbog povećane učestalosti konzumiranja kod žena, među muškarcima je 33,9%, a među

ženama 30,1% (84). Približno isti procenat pušača oba pola je bila i u našoj grupi ispitanika, ženskog pola 48,2%, a muškog 46,7% bez statističke značajnosti u polu. Što potvrđuje ranije pomenute podatke o sličnosti u procentualnoj zastupjenosti pušača oba pola naše nacionalne referentne ustanove Instituta za javno zdravlje kao i podataka iz sveta. Pušači su bili zastupljeniji u tipu 2 i 3 ahalazije, nevezano za pol i starosnu dob ispitanika. Poznato je da izloženost nikotinu izaziva gubitak funkcije donjeg ezofagealnog sfinktera i dovodi do pojave GERB-a (85).

Prevalenca respiratornih simptoma kod pacijenata sa ahalazijom prema istraživanju Parshada i kolega je bila oko 30-50% (32). Prema istraživanju Andolfija i saradnika učestalost respiratornih tegoba iznosila je 41% (34). Podaci naše studije se podudaraju sa globalnom učestalosti. Skoro polovina naših ispitanika (48%) imala je bar jedan respiratorni simptom. Dominantni respiratorni simptomi su: kašalj, promuklost, retrosternalni bol, dispneja, a samo u pojedinačnim slučajevima je pisana pojava stridora. Nije bilo statistički značajne razlike u učestalosti tegoba među tipovima ahalazije (50-51,7%). Najčešći respiratorni simptom u našoj grupi ispitanika je bio kašalj (kod 47,3%) i najčešće zastupljen kod tipa 1 ahalazije. Objašnjenje bi moglo biti što je upravo kod ovog tipa bilo najviše dijagnostikovanih pacijenata sa megaezofagusom. Kašalj je bio izraženiji noću što se može objasniti prelivanjem nesvarenog sadržaja iz dilatiranog jednjaka u bronhijalno stablo, na taj način uzrokujući iritaciju sluznice i pojavu nadražajnog kašlja. Sa manje od 15% učestalosti su bili opisani drugi respiratorni simptomi: retrosternalni bol (10,5%), dispneja (9,6%), zamor (7,9%) i disfonije (2,6%). Nije bio zabeležen nijedan slučaj stridora. Ista učestalost respiratornih simptoma među sva tri tipa se možda može objasniti predominacijom nekog od simptoma među grupama (bol kod tipa 3 a kašalj kod tipa 1) ali bez sveukupno razlike u učestalosti tegoba. Drugi po učestalosti respiratorni simptom bio je retrosternalni bol. Ovaj simptom je bio dominantniji kod tipa 3 ahalazije. Objašnjenje Hafta i saradnika u njihovoj studiji za bol kod ovog tipa ahalazije je verovatno u spazmima mišićne mase distalnog dela tela jednjaka obzirom da je ovo spastični tip prema Čikago klasifikaciji, u poređenju sa prva dva tipa ahalazije, gde su kontrakcije manje jačine, a zid jednjaka tanji (86).

Gastrointestinalni simptomi kod pacijenata sa ahalazijom su vrlo nespecifični. Mogu se javiti i kod brojnih gastrointestinalnih oboljenja (GERB, pankreatitis, karcinom jednjaka i kardije), kardioloških bolesti (angina pectoralis, infarkt miokarda) i dr. Iz tog razloga mogu nas navesti na pogrešnu dijagnozu i odložiti dragoceno vreme za adekvatno lečenje (87). Tri najčešća simptoma prema podacima iz prethodnih studija su disfagija, regurgitacija i retrosternalni bol. Disfagija se manifestovala kod 92 bolesnika (80,7%) u sva tri tipa, ali značajno češće u prva dva tipa ahalazije. Objašnjenje za ovu predominaciju u prva dva tipa ahalazije je zato što ih karakteriše aperistaltika i zaostajanje hrane u dilatiranom jednjaku sa značajno tanjim zidom (70% megaezofagusa je bilo dijagnostikovano kod pacijenata sa ova dva tipa ahalazije). Na drugom mestu po učestalosti GIT simptoma bio je gubitak u težini za u proseku oko 11,4 kg, kod 54,4% naših ispitanika. Ovaj procenat je u korelaciji sa podacima u studiji Boeckxstaensa i saradnika gde je gubitak na telesnoj masi zabeležen kod 35-91 % bolesnika (19). Prema studiji Patela i saradnika gubitak u telesnoj masi je treći po učestalosti od svih gastrointestinalnih tegoba nezavisno za pol pacijenta (28). U našoj studijskoj grupi ovaj simptom je bio drugi po učestalosti. Regurgitacija je bila prisutna kod jedne trećine svih naših pacijenata, takođe dominantno u prva dva tipa ahalazije. Ali je bila treći simptom po učestalosti suprotno podacima iz svetske literature. Suprotno mehanizmu tipa 1 i 2 ahalazije, kod tipa 3-spastičnog tipa, kontrakcija mišićnog sloja gura hranu kroz DES i kardiju te je nakupljanje hrane, što bi bilo objašnjenje za posledično ređu pojavu regurgitacije kod ovog tipa (88). Bol u želucu je bio prisutan simptom kod 3 pacijenta a mučnina, povraćanje kao i gorušica kod 11 pacijenta.

Trajanje tegoba i dijametar ezofagusa su bili najduži kod podtipa 3 ali bez statistički značajne razlike. Dijametar jednjaka je dobijen na osnovu nalaza skenera grudnog koša. Dilatiranim jednjakom se smatra kada je dijametar lumena veći od 2,5 cm. Prosečna širina jednjaka naših ispitanika bila je  $5,4 \pm 2,3$  cm. Srednja širina lumena jednjaka kod pacijenata sa tipom 1 iznosila je 4,8 cm, sa tipom 2 je bila 5,0 cm, a kod pacijenata sa ahalazijom tipa 3 je bila 5,8 cm. Ovi podaci se ne podudaraju sa podacima iz literature, gde je dominantno širi lumen jednjaka zabeležen u tipu 1 (78, 88). Razlog za ovu dominaciju tipa 1 može biti jer kod ovog tipa je karakteristična aperistaltika usled uznapredovale

faze bolesti i nakupljanje hrane i istanjenja zida jednjaka dovodeći do dilatacije lumena (79, 89). Dok je najmanja učestalost u tipu 3 prema literaturi objašnjena time što stalni spazmi tela jednjaka ne dozvoljavaju brzu dilataciju lumena, već je zid hipertrofičan (50). Diskrepanca u dobijenim rezultatima naše populacione grupe u odnosu na prethodno navedene podatke je moguće objasniti malim brojem ispitanika sa tipom 3 ahalazije (3 puta manje nego sa tipom 1 i 4 puta manje nego sa tipom 2). Kod devet pacijenata u našoj grupi je imalo dilatiran ezofagus preko 8cm- megaezofagus. Prema distribuciji u podgrupama: 4 pacijenta su bila sa tipom 1, 3 pacijenta sa tipom 2 i 2 pacijenta sa tipom 3 ahalazije. Naši podaci o predominaciji učestalosti megaezofagusa u tipu 1 ahalazije se podudaraju sa podacima istraživanja Salvadora i kolega, kao i sa istraživanjem Meillier i grupe autora (21, 89).

U dijagnostici ahalazije važnu ulogu imaju radiografske i endoskopske dijagnostičke procedure. Iako je manometrija zlatni standard postavljanja dijagnoze ahalazije, radiografske metode omogućavaju otkrivanje uzroka bolesti i postoperativno praćenje uspeha lečenja i eventualnih komplikacija. Dobijeni rezultati radioloških pregleda su nam omogućili uspostavljanje morfološko-funkcionalnih odnosa na različite tipove ahalazije.

Radiografija srca i pluća ima nisku senzitivnost i specifičnost (oko 50%), ali se može postaviti sumnja na ahalaziju ukoliko se opiše proširena senka medijastinuma (90). Ova radiografska metoda je značajnija za prikaz ekstrezofoagealnih manifestacija plućnog parenhima (91). Normalan radiografski nalaz, bez patoloških promena, u našoj ispitivanoj grupi je imalo 64% pacijenata. Skoro trećina pacijenata (28%) sa ahalazijom je imala radiografski nalaz proširene senke gonjeg medijastinuma kao najdominantniji patološki nalaz. Proširenu senku medijastinuma je imalo 26 pacijenata sa prva dva tipa ahalazije (tip 1 kod 10 pacijenata a tip 2 kod 16 pacijenata). Ova predominacija nalaza u prve dve grupe ahalazije je u korelaciji sa učestalosti i predominacijom megaezofagusa upravo u prva dva tipa ahalazije u odnosu na tip 3. U značajno manjem procentu su bili zastupljeni drugi patološki nalazi: 5% je imalo retikulonodularne promene a 3% pacijenata je imalo nalaz homogene zasencenosti koji je odgovarao atelektazi ili konsolidaciji. Grube fibrozne promene nisu bulevidene radiografski. Nijedan pacijent radiografski nije imao pleuralni izliv ili empijem pleure kao ni apsces pluća što ide u prilog retkim plućnim manifestacijama kod pacijenata sa ahalazijom (92).

Zlatni standard za postavljanje dijagnoze strukturalnih patoloških promena u plućima i diferencijaciju primarne od sekundarne ahalazije je kompjuterizovana tomografija. Ova metoda je visoko senzitivna i specifična za dijagnostiku ove vrste promena. Makharia i saradnici su u svojoj studiji dokazali strukturalne abnormalnosti pluća u 53% pacijenata sa ahalazijom (55), što se podudara sa rezultatima naše studije sa 51.7% nalaza na CT-u kod naših ispitanika. Ponavljane mikro i makroaspiracije dovode do oštećenja surfaktanta, sa posledičnim kolapsom i razvoj mikro i makroatelektaza. Sve strukturalne promene možemo podeliti na akutne i hronične. Ako je došlo do akutne aspiracije nesvarenog sadržaja, može se videti konsolidacija ili atelektaza (93). Kod 10% pacijenata su viđene akutne a kod 41% hronične promene. Akutne manifestacije su: pneumonija, atelektaza, apsces pluća, tree in bud, bronchiolitis. Hronične plućne promene obuhvataju: fibrozne, promene po tipu mlečnog stakla, nodularne, emfizem, granulome i kompresija na traheju. Fibrozne promene na skeneru grudnog koša je imalo 19.3%, 15% obolelih je imalo ground glass promene, a 6% pacijenata je imalo opisane konsolidacije. Kod osam pacijenata su dijagnostikovane emfizemske promene, nodularne kod 9, dva pacijenta su imala bule i isto toliko limfadenopatiju, a šest pacijenata promene po tipu „three in bud“ dok je jedan pacijent imao granulome. CT kompresija dilatiranog jednjaka na traheju je registrovana kod 7 pacijenata. Četrdeset pacijenata u ovoj studiji je imalo opisane GGO ili fibrozne promene što može ukazivati na to da je bolest duže trajala, da su aspiracije bile hronične i opsežne. Ove promene su posledica hemijskog oštećenja alveolarno-kapilarne membrane sa nesvarenim sadržajem (92). Pacijenti u sva tri tipa imali su CT fibrozu kao dominantan nalaz, bez značajne razlike između grupa. Učestalost patoloških promena se nije razlikovala prema tipu ahalazije. Fibrozne promene su najmanje bile zastupljene kod tipa 3 ali bez statistički značajne razlike. „Ground glass“ promene su bile najviše zastupljene kod tipa 3 ali bez statistički značajne razlike. Konsolidacije i emfizem su bile najzastupljenije kod tipa 2 ahalazija, bez statistički značajne razlike. Hronične promene su bile dominantne kod pacijenata sa tipom 3, koji su takođe imali veći prečnik jednjaka. Pacijenti sa patološkim promenama na CT toraksa su imali statistički značajno veći

dijametar jednjaka. Pacijenti sa fibroznim promenama na CT toraksa su imali statistički značajno veći dijametar jednjaka. Pacijenti sa "ground glass" promenama su imali značajno veći dijametar jednjaka. Objašnjenje za naše rezultate sa najvećom učestalošću hroničnih promena kod tipa 3 je povezano sa podatkom da je u ovoj grupi pacijenata bio prosečno najširi dijametar i najduže su trajale tegobe, ali je ograničavajuć podatak da je ipak u ovoj grupi bio najmanji broj ispitanika.

Akutne promene plućnog parenhima je neophodno verifikovati pre operativnog zahvata jer se na taj način sprečavaju komplikacije koje mogu dovesti do produženog lečenja ili letalnog ishoda. Kao dokaz superiornosti u odnosu na radiografiju grudnog koša ide u prilog razlika u broju akutnih promena opisanim ovim dvema radiološkim metodama. Radiografski su viđene samo kod 3 pacijenta promene koje bi mogle odgovarati konsolidaciji ili atepektazi, dok je skenerom toraksa viđeno kod čak 13 pacijenata akutni zapaljenski infiltrat u smislu pneumonije ili tree in bud bronhiolitisa. Oni su zahtevali neodložno lečenje antibiotskom terapijom. Iste su bile rešene bez komplikacija i letalnog ishoda. Nisu bile viđene nove akutne strukturalne promene postoperativno. Nije bilo statistički značajne razlike u učestalosti akutnih promena prema tipu ahalazije. Nije bilo statistički značajne razlike u dijametru jednjaka kod pacijenata sa akutnim promenama na CT.

Kompresija jednjaka na traheju je bila opisana kod 7 pacijenata, od kojih su 4 pacijenta bila sa tipom 2 ahalazije. Ovih 7 pacijenata su bili pacijenti sa megaezofagusom. Što se objašnjava upravo i podatkom da su megaezofagus predominantno, u oko 90% imali upravo pacijenti sa prva dva tipa ahalazije.

Mehanizmi uticaja dilatiranog ezofagusa na pluća kod pacijenata sa ahalazijom može uključivati: prethodno pomenutu spoljašnju kompresiju na traheo-bronhijalno stablo proširenim jednjakom i rekurentna mikroaspiracija. Sprovedene studije povezanosti postojanja ahalazije sa poremećajima plućne funkcije, su dokazale funkcionalne abnormalnosti primenom spirometrije u oko 20% ispitanika (94). Naši podaci o postojanju patološkog spirometrijskog nalaza ispitivane grupe se uklapaju u nalaze prethodno sprovedenih studija sa 20.2%. Meren difuzijski kapacitet pluća je bio snižen kod 28.9%. Moguće je da mikroaspiracija želudačne kiseline u disajne puteve i parenhim pluća izaziva nastanak ili pogoršanje hronične inflamacije. Mikroaspiracije želudačnog sadržaja u pluća dovodi do oštećenja surfaktanta, sa posledičnim kolapsom i razvoj mikroatektaze. Ovo je mehanizam koji se manifestuje poremećenom difuzijom gasova (95, 96). Ispitivana je korelacija trajanja tegoba sa parametrima testova plućne funkcije. Nije bilo statistički značajne povezanosti FVC i FEV1 sa trajanjem tegoba. Ali je postojala umerena, negativna korelacija između trajanja tegoba i FEV1/FVC odnosa. Nije bilo statistički značajne povezanosti TLC, RV, ITGV, RV/TLC sa trajanjem tegoba. Slaba, negativna korelacija je registrovana između trajanja tegoba i DLCO. Pacijenti sa dužim trajanjem tegoba su imali niže vrednosti DLCO. Ovo ukazuje na to da što su duže trajale tegobe sa ponavljanim mikrosapiracijama i progresiji oštećenja aleveolo-kapilarne membrane to su vrednosti DLCO bile niže.

Ispitivana korelacija tipa ahalazije sa parametrima plućne funkcije je ukazala da se TLC statistički značajno razlikovao između grupa, sa najvišim vrednostima kod tipa 2 ahalazije. Post hoc analizom je utvrđeno da je razlika značajna između prvog i drugog podtipa ahalazije ( $p=0.014$ ). TLC se statistički značajno razlikovao između grupa. Parametri DLCO i KCO se nisu značajno razlikovali prema podtipu ahalazije. Nije bilo statistički značajne razlike u patološkom nalazu disajne funkcije, merenog difuzijskog kapaciteta pluća prema podtipu ahalazije. Stepenn smanjenja hiperinflacije nakon operacije je bila najniži kod podtipa 3 ahalazije, razlika je statistički značajna prema podtipu ahalazije. Moguće objašnjenje za ovo je hipertrofičan zid jednjaka za razliku od prva dva tipa koja se odlukuju istanjenim zidom i većim stepenom dilatacije. Podtipovi se razlikuju po stepenu relaksacije, a treći tip je upravo onaj spastični tip ahalazije (97).

Međutim, postavlja se pitanje na osnovu dobijenih rezultata kod pacijenata koji su imali hiperinflaciju verifikovanu telesnom pletizmografijom ali nisu imali skenerom verifikovan nalaz emfizema ili kompresiju na traheju ili opstrukciju u sirometrijskom nalazu, koji bi mogao biti uzrok air-trappinga tj hiperinflacije? Poznata je povezanost hiperinflacije sa postojanjem emfizema i opstruktivne bolesti pluća (98). Ovaj novi entitet lažne hiperinflacije tj pseudohiperinflacije smo dokazali kod oko trećine pacijenata 39 (34.2% ispitanika) sa predominacijom u grupi sa tipom 2



ahalazije. Ovo su bili pacijenti bez strukturalnih ili funkcionalnih razloga za pojavu hiperinflacije merene body pletizmografijom. Nije bilo statistički značajne razlike u respiratornim tegobama, nalazu na skeneru grudnog koša, dijametru ezofagusa, trajanju tegoba i tipu ahalazije kod pacijenata sa pseudohiperinflacijom u odnosu na one koji nisu imali istu. Ali je postojala statistička značajnost u poboljšanju parametara plućne funkcije i TLC i RV nakon operativnog lečenja kod pacijenata koji su imali pseudohiperinflaciju.

Entitet „lažne“ hiperinflacije tj pseudohiperinflacije smo dokazali na tri načina:

1. Prvi dokaz pseudohiperinflacije je bio normalan nalaz statičkih volumena ITGV, TLC, RV i njihovog odnosa meren metodom dilucije helijumom tj merenjem transfer faktora u odnosu na povišene vrednosti istih parametara merenih telesnom pletizmografijom
2. Drugi dokaz je bio nalaz hieprinflacije kod pacijenata koji kao što je već navedeno nisu imali emfizem, opstrukciju na spirometrijskom nalazu niti kompresiju diatiranog jednjaka na traheju.
3. Treći dokaz je smanjenje tj normalizacija vrednosti statičkih volumena nakon operativnog nalaza

Objašnjenje za normalan nalaz RV, TLC i ITGV merenih metodom dilucije helijumom a povišene merenih telesnom pletizmografijom je u tome što pletizmografija pokriva celo telo pa je uračunata i ona količina vazduha koji se nalazi u proširenom delu jednjaka (99, 100). To se demonstrira u merenju transfer faktora jer se udahnuti gas (helijum i azot-monoksid) zadržava samo u plućima tako da možemo videti da li zaista postoji povećanje statičkog volumena i hiperinflacija ili ne (101). Postojala je razlika u merenim statičkim volenima pomoću ova dva testa. To je bio **prvi** i glavni dokaz pseudohiperinflacije.

Davne 1947. Blair je sa kolegam izveo eksperiment na mackama u cilju određivanja vlemna gasa u abdomenu tj gastrointestinalnom traktu. Dobio je da je zapremina gasa u abdomen oko 1 litar (102). Niko do 1955.godine nije se bavio ovom temom, kada je George Bedell je sa kolegama objavio jedini rad na temu merenja volemna gasa u gastrointestinalnom traktu pomocu telesne pletizmografije (103). Princip na kome funkcioniše pletizmografija je zasnovana na Bojlovom zakonu. Odlikuje se time da je da zapremina gasa u telu u zatvorenom prostoru varira u obrnutoj srazmeri sa njegovim pritiskom pod uslovom da temperatura ostaje konstantna. To znači za koliko puta povećamo pritisak toliko puta ćemo smanjiti zapreminu (104). Bedell je izveo studiju na dve grupe pacijenata: jedne koji nisu imali i druge koja je imala plućnu bolest uz pomoć telesnog pletizmografa i intragastričnog balona pomoću koga se instilirao gas. Prosečna vrednost gasa u gastrointestinalnom traktu je bila oko 115 ml (103). Ovaj rad nas je naveo na razmišljanje da celokupni volumen gasa u grudnom košu možda ne potiče od “air-trapping” u plućima zbog bronhoopstrukcije ili emfizema. Iz tog razloga je rađeno merenje statičkih volumena metodom dilucije. Na taj način je otkriveno postojanje psuedohiperinflacije.

**Drugi** dokaz pseudohiperinflacije je bio nalaz hiperinflacije kod pacijenata koji nisu imali emfizem, opstrukciju na spirometrijskom nalazu niti kompresiju diatiranog jednjaka na traheju. Isključeni su pacijenti koji su imali dokazanu neku od opstruktivnih bolesti pluća. Hiperinflacija može biti uzrokovana blokadom transporta vazduha u disajnim putevima ili usled smanjene elastičnosti disajnih puteva, što ometa eliminaciju vazduha iz pluća tokom ekspirijuma. Dinamička hiperinflacija se javlja kada se udah započne pre potpunog izdisajaha prethodnog udara, što rezultira povećanjem zapremine pluća na kraju izdaha i naknadnim ograničenjima kapaciteta udisaja (105). Najčešća je pojava kod pacijenata sa emfizemom i hroničnom opstruktivnom bolesti pluća (HOBP). Kod ovih pacijenata trajno izmenjeni disajni putevi, oštećena plućna funkcija, sa smanjenom snagom inspiratornih kapaciteta respiratorne musculature i pojačanog disajnog rada dovode do zarobljavanja vazduha i hiperinflacije. Emfizem se karakteriše destrukcijom alveola, smanjenjem elastičnosti pluća, što dovodi do pojave statičke hiperinflacije. Destrukcijom alveolarno kapilarne membrane smanjuje se razmena gasova dovodeći do ventilaciono-perfuzionog defekta. Statička hiperinflacija i ograničenje protoka vazduha dovodi do dinamičke hiperinflacije (105, 106). Statička hiperinflacija

je povećana u egzacerbacijama HOBP (107). Sveukupno ovi mehanizmi dovode do pojave dispneje. Međutim kod 36 pacijenata koji su imali hiperinflaciju nije dokazano postojanje emfizema a kod 35 pacijenata sa hiperinflacijom nije dokazana bronhoopstrukcija. To je bio dokaz da nije bilo plućnog patofiziološkog mehanizma nastanka hiperinflacije već je bio drugi dokaz pseudohiperinflacije.

**Treći** dokaz postojanja pseudohiperinflacije je smanjenje tj poboljšanje ili normalizacija vrednosti statičkih volumena nakon operativnog nalaza kod pacijenata koji su imali povišene vrednosti istih a da prethodno nisu imali, kako je već definisano, verifikovan emfizem ili bronhoopstrukciju. Poznato je da kratko i dugodelujuća bronhodilatatorna terapija dovodi do poboljšanja plućne funkcije povećanjem dijametra suženih disajnih puteva, povećanjem inspiratornog i vitalnog kapaciteta, smanjenjem otpora strujanja vazduha i dovode do smanjenja zarobljenog vazduha u plućima kod pacijenata sa HOBP (108). U opstruktivnim bolestima pluća strukturalni su razlozi postojanja zarobljavanja vazduha. Dok je u slučaju kod pacijenata sa ahalazijom razlog striktno mehanički usled kompresije dilatiranog jednjaka.

Naša studija je po dosadašnjim saznanjima prva studija koja je merila statičke volumene različitim testovima pre i nakon lečenja pacijenata sa ahalazijom. Vrednosti TLC, RV, ITGV, RV/TLC su bili statistički značajno niži nakon operacije. Nije bilo statistički značajne razlike u FVC, FEV1, FEV/FVC preoperativnim i postoperativnim vrednostima. Takođe, postojala je značajna interakcija između grupa, kod pacijenata sa pseudohiperinflacijom ovo snižavanje parametara je bilo izraženije (pacijenti sa pseudohiperinflacijom, imali su više vrednosti preoperativno a onda se praktično postoperativne vrednosti izjednačavaju sa pacijentima bez pseudohiperinflacije nakon operacije). Kod pacijenata koji su imali pseudohiperinflaciju, prosečne vrednosti TLC su sa preoperativnih  $121.5 \pm 8.7\%$  predviđenih poboljšale nakon endoskopskog lečenja na  $110.2 \pm 7.6\%$ . Vrednosti RV su se postoperativno poboljšale tj normalizovale sa  $148.2 \pm 23.8$  na  $114.2 \pm 20.5\%$  predviđenih. Dok su vrednosti ITGV sa preoperativnih  $149.4 \pm 20.8\%$  smanjile na  $119.9 \pm 15.7\%$ . Poređeno sa vrednostima kod pacijenata koji nisu imali pseudohiperinflaciju : TLC preoperativno sa  $106.6 \pm 13\%$  se nije statistički značajno menja ( $104.9 \pm 11.7\%$ ), kao ni ostali parametric statičkih volumena (RV sa  $118.2 \pm 33.1\%$  preoperativno na  $113.9 \pm 28.6\%$  postoperativno). Ovo je treći dokaz postojanja pseudohiperinflacije kao novog entiteta kod pacijenata sa ahalazijom, dokaz da se ne radi o strukturalnim promenama na nivou disajnih puteva.

Od 39 pacijenata kod kojih je dokazana pseudohiperinflacija, poboljšanje (pseudo)hiperinflacije je verifikovano postoperativno kod 25 pacijenata, a normalizacija kod 21 od njih. Više od polovine su bili pacijenti sa podtipom 2. Dokazana se statistička značajna razlika u podtipu ahalazije (p 0.006). Ovo je očekivan nalaz jer je prvi podtip terminalna faza bolesti a treći tip spastički, te je najveći mogući napredak bez ireverzibilnih posledica moguć kod ovog podtipa (1).

Kompresija jednjaka može dovesti do promene u parametrima plućne funkcije i pojave platoa u krivulji protok-volumen (109, 110). Plato na spirometrijskoj krivulji protok-volumen je verifikovan kod 37 pacijenata (32.45%). Kod 6 pacijenata (4 za podtip 1 i 2 za podtip 2 ahalazije) verifikovan je plato u inspirijumu na spirometrijskoj krivulji što se poklapa sa pacijentima koji su imali megaezofagus, dok su ostali imali plato u ekspirijumu. Pojava platoa u ekspirijumskom delu je bio očekivan obzirom da je ovo karakteristika intratorakalnog desavanja sa uticajem na disajne puteve kako simptomatski tako i funkcionalno (111, 112).

Koliko je poznato, ovo je prva studija koja je testirala uticaj proširenog jednjaka na krivulju protok-volumen. Na ovaj način dobijamo informacije o inspiratornom delu (otkrivanje ekstratorakalne opstrukcije gornjih disajnih puteva) ili ekspiratornom delu (otkrivanje intratorakalne opstrukcije disajnih puteva) krivulje (112, 113). Nalaz platoa ekspiratornog dela krivulje može odgovarati nalazu kod traheomalacije ili EDAC (Excessive dynamic airway collapse)-prekomerni dinamički kolaps disajnih puteva. Traheomalacija je slabost hrskavice traheobronhijalnog stabla. S druge strane, EDAC se karakteriše prekomernim ugibanjem membrane zadnjeg zida traheje u lumen disajnih puteva sa netaknutom hrskavicom tokom izdisaja (114). EDAC može dovesti do pojave dispneje, kašlja, staze sekreta i rekurentnih respiratornih infekcija. Može biti primarni i sekundarni (nakon operacija, intubacija...). Često se može pogrešno postaviti dijagnoze astme ili HOBP koji ne reaguju na inhalacionu terapiju ili se simptomi dispneje mogu povećati nakon terapije (115). Obzirom da je gotovo

nemoguće da jednjak vrši kompresiju na hrskavičavi deo disajnih puteva I dovodi do suženja, a da zbog svog anatomskog položaja bi mogao vršiti kompresiju na zadnji zid. Na ovaj način bismo mogli objasniti sličnost spirometrijskog nalaza kod pacijenata sa ahalazijom usled kompresije dilatiranog jednjaka na zadnji membranozni zid traheje dovodeći do pojave platoa u ekspiratornom delu krivulje protok-volumen.

Međutim postavlja se pitanje razloga pojave platoa u inspijumskom delu kod 6 pacijenata. Objasnjenje bi moglo biti postojanje mega-ezofagusa kome vremenom se dilatira i proksimalni deo jednjaka koji dobija sigmoidni oblik u gornjoj aperturi. Ovo je karakteristika ireverzibilnog end-stage oblika ahalazije (116). Na ovaj način bismo mogli objasniti inspiratorni plato koji nastaje usled kompresije dilatiranog proksimalnog dela jednjaka u nivou gornje torakalne aperture ali i za vrednosti Empey indexa preko 10 kod ovih pacijenata (117, 118). Vrednosti ovog indexa preko 10 su karakteristični za opstrukciju gornjih disajnih puteva. Postoji visoka senzitivnost i specifičnost ovog indeksa sa vrednostima većih od 10 za detekciju opstrukcije na nivou gornjih partija disajnog puta (118). Dosta je radova napisano na ovu temu ali ni u jednom nije opisan uticaj proksimalnog jednjaka na disajne puteve.

Najčešće su snižene vrednosti vitalnog kapaciteta, parametara malih disajnih puteva i vršnog ekspiratornog protoka (PEF) (110). Nedostatak podataka na temu poboljšanja testova plućne funkcije je što je svega nekolicina studija sprovedeno na ovu temu. Studija Gupte i saradnika je pokazalo značajno poboljšanje parametara plućne funkcije u spirometrijskom nalazu (FEV1, FVC, PEF) nakon dilatacije DES kod pacijenata sa ahalazijom (53). Dokazana je korelacija sniženih vrednosti PEF ispod 80% predviđenih za pacijenta i pojave platoa u ekspirijumu, kao i korelacija sa postojanjem hiperinflacije. Pacijenti koji su imali verifikovan palto su imali niže vrednosti PEF. Studija Kossoyvak i kolega je definisala mogućnost praćenja pomoću spirometrijskih parametara tipa PEF pacijenata sa relapsom benigne stenoze traheje (119) što bi možda moglo biti i slučaj sa pacijentima sa ahalazijom. PEF naših ispitanika je imao statističko poboljšanje za 60% pacijenata koji su imali PEF ispod 80%. Obzirom da je ovo mali broj ispitanika u našoj studiji, potreban je veći broj studija sa većim brojem ispitanika na temu testova plućne funkcije kod pacijenata sa ahalazijom koje bi pokazale mogućnost praćenja ovih pacijenata pomoću PEF parametara.

Svi pacijenti naše ispitivane grupe su operisani laparoskopski po tipu Helerove miotomije, na Klinici za digestivnu hirurgiju, UKCS u periodu od 2014. do 2019.godine. Ova tehnika predstavlja zlatni standard u lečenju svih tipova ahalazije sa značajno manje slučajeva sa postoperativnom pojavom GERB-a (120). U istraživanju Constantina i grupe autora sprovedenih na 1001 pacijentu dokazano je da LHM ima odličane rezultate, visoku uspešnost i efikasnost i da se na ovaj način mogu ublažiti simptomi kod više od 80% pacijenata i do 20 godina nakon operacije (121). Podjednaka dominacija ove tehnike lečenja je zabeležena kod mlađe populacije, adolescenata i dece. Pacilli je objavio rezultate uspešnosti HLM kod dece do 19 godina, gde je dokazana efikasnost kod 85% od 331 operisanog pacijenta. Nije bila dokazana razlika u pojavi GERB kod grupe kojoj je rađena fundoplikacija u odnosu na grupu dece gde nije rađena. Što prema zaključku autora nije metoda koja bi bila opravdana da se radi u sklopu LHM (122). Međutim, prema podacima meta-analize von Rahdena stope komplikacija su niske, kontrola simptoma je odlična sa značajno manjom stopom ponovnih pojava simptoma nakon operacije uz sličnu ili malo bolju kontrolu disfagije sa POEM nego sa LHM. Prednosti POEM-a su mogućnost izvođenja duže miotomije (po potrebi cele dužine jednjaka) i slobodan izbor lokalizacije miotomije (prednja/zadnja POEM). Nedostatak ove procedure je povećan postoperativni GERB. Dokazana je superiornost POEM u odnosu na PD, kao i neinferiornost u odnosu na LHM. Najčešće POEM je korišćen za ahalaziju tipa 3 i tip 2 sa bolom u grudima (123). Iz tog razloga u poslednjih nekoliko godina, peroralna endoskopska miotomija je predložena kao glavna endoskopska terapijska alternativa laparoskopskoj Heller miotomiji (124). Cilj lečenja ahalazije je otklanjanje ili smanjenje tegoba, predominantno disfagije i regurgitacije i na taj način poboljšanje kvaliteta života ovih pacijenata nezavisno od starosti pacijenata. Dovens je u svom istraživanju dokazao značajno poboljšanje i smanjenje svih simptoma koji su ispitivani, bez obzira na starost. Starost je uticala na ishod jer su stariji pacijenti imali manje česte i teške simptome. Mlađi i stariji pacijenti imaju različite prezentacije bolesti i težinu kliničke slike i ishoda, ali Helerova

miotomija pruža slično značajno poboljšanje simptoma nezavisno od starosti (125). Efikasnost lečenja naše ispitivane grupe je bila 100%. Nisu zabeležene postoperativne komplikacija. Prema podacima iz literature, stopa hirurških komplikacija vrlo niska. Zabeleženi su pojedinačni slučajevi pneumomediastinuma, pneumotoraksa, perforacije jednjaka već prvog postoperativnog dana koji su zahtevali neodložno reoperativno zbrinjavanje ili torakalnu drenažu (126).

U studiji petogodišnjeg praćenju ishoda lečenja (HLM ili PD) kod 201 pacijenta sa ahalzijom Moonena i saradnika, dokazano je da PD i LHM imaju sličnu stopu uspeha. Međutim, četvrtina pacijenata kojima je učinjena pneumatska dilatacija zahtevala je ponovnu dilataciju tokom praćenja ili neki drugi vid tretmana u narednih nekoliko (127). Smatra se da pacijenti sa ahalzijom tipa 2 najbolje reaguju na sve opcije lečenja u poređenju sa druga dva tipa. I pneumatska dilatacija i LHM mogu biti prva terapijska opcija kod tipa 1 i 2 jer imaju dobar ishod, dok pacijenti sa ahalzijom tipa 3 bolje reaguju na LHM kao prvu terapijsku opciju (128). Za 6 naših pacijenata (5.2%), ovo je bio reoperativni tretman recidiva ahalazije koji su prethodno lečeni u proseku pre više od 12 godina. Od ovih šest reoperisanih pacijenata 3 pacijenta su bila sa tipom 1 i 3 pacijenta sa tipom 2. Kod dvoje pacijenata sa tipom 1 ahalazije je prethodno rađena pneumatska dilatacija. Što se poklapa sa podacima prethodno pomenutog istraživanja o prvim terapijskim opcijama u lečenju ahalazije u vidu PD ili LHM. Studija Raje i grupe autora, koja je obuhvatila 248 pacijenata, ukazala je da će kod ahalazije tip 1, verovatno biti potrebna jedna ili više postoperativnih reintervencija (129). Ovi podaci se poklapaju sa našim podacima o reoperisanim pacijentima jer je većina pripadala grupi sa tipom 1 ahalazije. Iz tog razloga je možda najbolja opcija lečenja LHM ili POEM prema do sada sprovedenim studijama, nezavisno od tipa ahalazije (130).

Ova studija ima i nekoliko nedostataka na koje ćemo ukazati. Mala incidence globalno za ovu bolest kao i u našoj državi iziskuje veći broj ispitanika, kao i uključivanje dugih centara gde se leči ahalazija. Shodno podacima prethodnih studija i u našoj je broj pacijenata (14 pacijenata) sa manometrijski verifikovanim tipom 3 ahalazije je bio značajno niži u odnosu na ostala dva tipa. Obzirom da je uzorak ovog tipa ahalazije mali, nedovoljan je da bi se izveli u potpunosti validni zaključci i komparacija sa rezultatima druga dva tipa ahalazije. Jedna od limitacija je nemogućnost adekvatnog gutanja tečnog sadržaja kod ovih pacijenata te i nepotpuna distenzija za manometriju, pa je kod nekolicine test morao biti ponavljen što dodatno opterećuje pacijente. Podaci testova plućne funkcije ne obuhvataju svih 114 pacijenata postoperativno jer određeni procenat pacijenata nije bio motivisan da dođe na kontrolu plućne funkcije, naročito pacijenti sa normanim vrednostima nalaza disajne funkcije. Takođe bilo je poteškoća sa izvođenjem forsirane spirometrije zbog regurgitacije sadržaja, te pacijenti su prijavljivali diskomfor tokom izvođenja ovog testa. Telesna pletizmografija se izvodi u zatvorenoj kabini što pacijenti sa klaustrofobijom ne mogu izvesti te bi to moglo biti ograničavajuća okolnost za dobijanje podataka statičkih volumena. Mali je broj pacijenata određenih grupacija (podtip 3, pacijenata sa PEF manjim od 80%, poboljšanje PEF) te je otežano tumačenje takvih rezultata i nije moguća korelacija sa drugim parametrima niti predikcija. Radiografija srca i pluća nije dijagnostička metoda izbora za detekciju ahalazije ili plućnih promena zbog niske senzitivnosti, već je ispitivanje moralo biti dopunjeno MSCT-om toraksa. Otežavajuća okolnost pri izvođenju pregleda skenerom je to što se snimanje bolesnika vrši u ležećem položaju što posledično može dovesti do aspiracije nesvarenog intraezofagealnog sadržaja. Takođe je limitacija za izvođenje CT dijagnostike bila alergija na kontrast te je isti učinjen, kod nesigurnog broja učesnika, nativno.

## 6. ZAKLJUČAK

Rezultati sprovedenog istraživanja doveli su do sledećih zaključaka:

1. Učestalost muškaraca je bila najviša kod tipa 1, a najmanja kod tipa 3 ali bez statistički značajne razlike.
2. Više od polovine pacijenata je imala respiratorne tegobe
3. Trajanje tegoba i dijametar ezofagusa su bili najduži kod tipa 3. Pacijenti sa dužim trajanjem tegoba su imali niže vrednosti DLCO
4. Najveća učestalost je bila za tip 2 ahalazije
5. Uredan nalaz na radiografiji toraksa je imalo preko 60% pacijenata. Iako radiografija toraksa ima nisku senzitivnost za djagnostiku ahalazije, trećina pacijenata sa ahalazijom je imala proširenu senku medijastinuma
6. Hronične promene su bile najviše zastupljene kod tipa 3 ahalazije, ali bez statistički značajne razlike
7. Pacijenti sa fibroznim promenama, GGO i hroničnim promenama na CT su imali statistički značajno veći dijametar jednjaka
8. MDCT pregled je veoma značajna i neophodna radiološka metoda u dijagnostici patoloških promena u plućima i za detaljnu morfološku analizu jednjaka kod pacijenata sa ahalazijom koje ne mogu biti viđene standardnom klasičnom radiografijom toraksa
9. Parametri FVC, FEV1, FEV1/FVC se nisu statistički značajno razlikovali prema podtipu ahalazije
10. TLC se statistički značajno razlikovao između grupa, sa najvisim vrednostima kod podtipa 2 ahalazije
11. Učestalost smanjenja hiperinflacije nakon operacije je bila najniža kod podtipa 3 ahalazije
12. Poboljšanje FVC je bilo statistički značajno u odnosu na neznatno poboljšanje prosečnih vrednosti FEV1 (%).
13. Opisan novi entitet pseudohiperinflacije sa 3 nivoa dokaza
14. Poboljšanje disajne funkcije i telesne pletizmografije je bilo statistički značajno češće kod pacijenata sa pseudohiperinflacijom. KCO je bio značajno niži kod pacijenata sa pseudohiperinflacijom
15. TLC, RV, ITGV, RV/ITGV vrednosti parametara preoperativno su bile statistički značajno više kod pacijenata sa pseudohiperinflacijom
16. Postoperativno, samo se TLC statistički značajno razlikovao između grupa tj bio veći kod pacijenata sa pseudohiperinflacijom
17. Zabeležene su značajno veće prosečne vrednosti TLC, RV i RV/TLC pacijenata koji su u bili grupi sa potvrđenom pseudohiperinflacijom mereno body pletizmografijom u odnosu na prosečne vrednosti TLC, RV i RV/TLC kod istih pacijenata koji su mereni metodom dilucije
18. Postojala je značajna intekacija između grupa, kod pacijenata sa pseudohiperinflacijom snižavanje parametara TLC, RV, ITGV, RV/TLC postoperativno je bilo izraženije (pacijenti sa pseudohiperinflacijom imaju više vrednosti na preoperativno a onda se praktično postoperativne vrednosti izjednačavaju sa pacijentima bez pseudohiperinflacije nakon operacije)
19. Kod pacijenata kojima je verifikovana hiperinflacija (ali nisu imali CT nalaz emfizema, kompresije na traheju ili opstrukciju u sirometrijskom nalazu koji bi opravdali hiperinflaciju), pseudohiperinflacija je dokazana kod 73.6%.
20. Statistička značajno poboljšanje pseudohiperinflacije je verifikovano postoperativno račun podtipa 2
21. Plato u inspirijumu na spirometrijskoj krivulji protok-volumen je verifikovan kod pacijenata koji su imali megaezofagus, dok su ostali imali plato u ekspirijumu. Empeys index preko 10 kod ovih pacijenata ima visoku senzitivnost i specifičnost za opstrukciju na nivou gornjih partija disajnog puta
22. Dokazana je statistička korelacija postojanja platoa na krivulji protok volumen i PEF ispod 80%
23. Dokazana statistička povezanost hiperinflacije sa PEF manjim od 80%

## 7. LITERATURA

1. Willis T. *Pharmaceutice rationalis sive diatribe de medicamentorum operationibus in humano corpore*. London: Hagae Comitibus; 1674
2. Heller E. Extramucöse Cardioplastie beim chronischen Cardiospasmus mit Dilatation des Oesophagus. *Mitt Gregeb Med Chir*. 1913;2:141–149.
3. Palanivelu C, Maheshkumar GS, Jani K, Parthasarathi R, Sendhilkumar K, Rangarajan M. Minimally invasive management of achalasia cardia: results from a single center study. *JLS*. 2007 Jul-Sep;11(3):350-7
4. Hurst AF. The treatment of achalasia of the cardia: so-called “cardiospasm.” *Lancet*. 1927;i:618.
5. Shimi S, Nathanson LK, Cuschieri A. Laparoscopic cardiomyotomy for achalasia. *J R Coll Surg Edinb*. 1991;36(3):152–154.
6. Vaezi MF, Pandolfino JE, Yadlapati RH, Greer KB, Kavitt RT. ACG Clinical Guidelines: Diagnosis and Management of Achalasia. *Am J Gastroenterol*. 2020 Sep;115(9):1393-1411.
7. Samo S, Carlson DA, Gregory DL, et al. Incidence and Prevalence of Achalasia in Central Chicago, 2004-2014, Since the Widespread Use of High-Resolution Manometry. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016; 15(3):366-373.
8. Sadowski DC, Ackah F, Jiang B, et al. Achalasia: incidence, prevalence and survival. A population-based study. *Neurogastroenterol Motil*. 2010;22:e256–61.
9. Smits M, van Lennep M, Vrijlandt R, et al. Pediatric Achalasia in the Netherlands: Incidence, Clinical Course, and Quality of Life. *J Pediatr*. 2016;169:110-5.e3.doi: 10.1016/j.jpeds.2015.10.057
10. Petrosyan M, Khalafallah AM, Guzzetta PC, Sandler AD, Darbari A, Kane TD. Surgical management of esophageal achalasia: Evolution of an institutional approach to minimally invasive repair. *J Pediatr Surg*. 2016 Oct;51(10):1619-22
11. Kim GH, Park H, Jung KW, Kim MJ, Kim YJ, Lee JM et al; Big Data Study Group Under the Korean Society of Neurogastroenterology and Motility. Incidence, Morbidity, and Mortality of Achalasia: A Nationwide, Population-Based Cohort Study in South Korea. *Gut Liver*. 2023 Mar 29.
12. Harvey PR, Thomas T, Chandan JS, et al. Incidence, morbidity and mortality of patients with achalasia in England: findings from a study of nationwide hospital and primary care data. *Gut* 2019;68:790-79
13. Sato H, Yokomichi H, Takahashi K, et al. Epidemiological analysis of achalasia in Japan using a large-scale claims data base. *J Gastroenterol* 2019;54:621-6
14. van Hoeij FB, Ponds FA, Smout AJ, Bredenoord AJ. Incidence and costs of achalasia in The Netherlands. *Neurogastroenterol Motil*. 2018 Feb;30(2).
15. Sonnenberg A. Hospitalization for achalasia in the United States 1997-2006. *Dig Dis Sci*. 2009; 54(8):1680-5.
16. Booy JD, Takata J, Tomlinson G, Urbach DR. The prevalence of autoimmune disease in patients with esophageal achalasia. *Dis Esophagus*. 2012; 25(3): 209-13.
17. Boeckxstaens G, Zaninotto G. Achalasia and esophago-gastric junction outflow obstruction: focus on the subtypes. *Neurogastroenterol Motil*. 2012; 24: 0127–31.
18. Richter JE. Achalasia. In: Castel DO, Richter JE (eds.) *The esophagus*, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2004: 221-261.
19. Boeckxstaens GE, Zaninotto G, Richter JE. Achalasia. *Lancet* 2014; 383: 83–93
20. Oude Nijhuis RAB, Zaninotto G, Roman S, Boeckxstaens GE, Fockens P, Langendam MW et al. European guidelines on achalasia: United European Gastroenterology and European Society of Neurogastroenterology and Motility recommendations. *United European Gastroenterol J*. 2020 Feb;8(1):13-33.

21. Orringer MB, Stirling MC. Esophageal resection for achalasia: Indications and results. *Ann Thorac Surg* 1989;47:340-5.
22. O'Neill OM, Johnston BT, Coleman HG. Achalasia: a review of clinical diagnosis, epidemiology, treatment and outcomes. *World J Gastroenterol*. 2013; 19: 5806-5812.
23. Ueda C, Abe H, Tanaka S, Kawara F, Toyonaga T, Ariyoshi R, Sako T, Sakaguchi H, Ikezawa N, Urakami S, Nakai T, Kodama Y. Peroral endoscopic myotomy for advanced achalasia with megaesophagus. *Esophagus*. 2021 Oct;18(4):922-931.
24. Patel DA, Yadlapati R, Vaezi MF. Esophageal Motility Disorders: Current Approach to Diagnostics and Therapeutics. *Gastroenterology*. 2022 May;162(6):1617-1634.
25. Adkins C, Takakura W, Spiegel BMR, et al. Prevalence and characteristics of dysphagia based on a population-based survey. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020; 18:1970–1979
26. Wong RK, Maydonovitch CL. Significant DQWI association in achalasia. *Dig Dis Sci*. 1989;34:349–352
27. Arber N. Epidemiology of achalasia in central Israel; rarity of esophageal cancer. *Dig Dis Sci*. 1993;38:1920–1929.
28. Patel DA, Lappas BM, Vaezi MF. An overview of achalasia and its subtypes. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 2017; 13: 411-21.
29. Arora Z, Thota PN, Sanaka MR. Achalasia: current therapeutic options. *Ther Adv Chronic Dis*. 2017 Jun;8(6-7):101-108
30. Slone S, Kumar A, Jacobs J, Velanovich V, Richter JE. Accuracy of Achalasia Quality of Life and Eckardt scores for assessment of clinical improvement post treatment for achalasia. *Dis Esophagus*. 2021 Feb 10;34(2)
31. Laurino-Neto RM, Herbella F, Schlottmann F, Patti M. EVALUATION OF ESOPHAGEAL ACHALASIA: FROM SYMPTOMS TO THE CHICAGO CLASSIFICATION. *Arq Bras Cir Dig*. 2018;31(2):e1376
32. Crema E, Benelli AG, Silva AV, Martins AJ, Pastore R, Kujavao GH, Silva AA, Santana JR. Assessment of pulmonary function in patients before and after laparoscopic and open esophagogastric surgery. *Surg Endosc*. 2005 Jan;19(1):133-6.
33. Beck WC, Sharp KW. Achalasia. *Surg Clin North Am*. 2011; 91: 1031–1037.
34. Andolfi C, Kavitt RT, Herbella FA, Patti MG. Achalasia and Respiratory Symptoms: Effect of Laparoscopic Heller Myotomy. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2016;26(9):675-9
35. Lee AS, Lee JS, He Z, Ryu JH. Reflux-Aspiration in Chronic Lung Disease. *Ann Am Thorac Soc*. 2020 Feb;17(2):155-164.
36. Saoraya J, Musikatavorn K. A Woman With Stridor and Respiratory Failure. *Ann Emerg Med*. 2018 Jun;71(6):674-702.
37. Parshall MB, Schwartzstein RM, Adams L, Banzett RB, Manning HL, Bourbeau J et al; American Thoracic Society Committee on Dyspnea. An official American Thoracic Society statement: update on the mechanisms, assessment, and management of dyspnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012 Feb 15;185(4):435-52.
38. Sinan H, Tatum RP, Soares RV, Martin AV, Pellegrini CA, Oelschlager BK. Prevalence of respiratory symptoms in patients with achalasia. *Dis Esophagus*. 2011 May;24(4):224-8.
39. Akaishi T, Nakano T, Machida T, et al. Clinical usefulness of endoscopy, barium fluoroscopy, and chest computed tomography for the correct diagnosis of achalasia. *Intern Med*. 2020;59:323–8.
40. Jovanović S, Simić AP, Skrobić O et al. Value of Multidetector Computed Tomography in the Assessment of Achalasia Subtypes and Detection of Pulmonary and Thoracic Complications. *Medical Principles and Practice* 2019;28(6):539-546
41. Jankovic, J.; Milenkovic, B.; Skrobic, O.; Ivanovic, N.; Djurdjevic, N.; Buha, I.; Jandric, A.; Colic, N.; Milin-Lazovic, J. Achalasia Subtype Differences Based on Respiratory Symptoms and Radiographic Findings. *Diagnostics* 2023, 13, 2198. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13132198>

42. Licurse MY, Levine MS, Torigian DA, Barbosa EM Jr. Utility of chest CT for differentiating primary and secondary achalasia. *Clin Radiol*. 2014 Oct;69(10):1019-26.
43. Maccioni F, Busato L, Valenti A, Cardaccio S, Longhi A, Catalano C. Magnetic Resonance Imaging of the Gastrointestinal Tract: Current Role, Recent Advancements and Future Prospectives. *Diagnostics (Basel)*. 2023 Jul 19;13(14):2410.
44. Mittal RK, Zifan A, Kumar D, Ledgerwood-Lee M, Ruppert E, Ghahremani G. Functional morphology of the lower esophageal sphincter and crural diaphragm determined by three-dimensional high-resolution esophago-gastric junction pressure profile and CT imaging. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2017 Sep 1;313(3):G212-G219.
45. Leandri C, Soyer P, Oudjit A, Guillaumot MA, Chaussade S, Dohan A, Barret M. Contribution of magnetic resonance imaging to the management of esophageal diseases: A systematic review. *Eur J Radiol*. 2019 Nov;120:108684
46. Biggemann L, Uhlig J, Gliem N, Al-Bourini O, Wedi E, Ellenrieder V, Ghadimi M, Uecker M, Frahm J, Lotz J, Hosseini ASA, Streit U. Assessment of esophageal motility disorders by real-time MRI. *Eur J Radiol*. 2020 Nov;132:109265
47. Pomenti S, Blackett JW, Jodorkovsky D. Achalasia: Diagnosis, Management and Surveillance. *Gastroenterol Clin North Am*. 2021 Dec;50(4):721-736.
48. Hitomi M, et al. New Endoscopic Indicator of Esophageal Achalasia: “pinstripe Pattern”. *PLoS One*. 2015; 10(2):e0101833. doi: 10.1371/journal.pone.0101833. eCollection 2015
49. Yadlapati R, Kahrilas PJ, Fox MR, et al. Esophageal motility disorders on high-resolution manometry: Chicago classification version 4.0(©). *Neurogastroenterol Motil*. 2021;33(1):e14058.
50. Khan MQ, AlQaraawi A, Al-Sohaibani F, Al-Kahtani K, Al-Ashgar HI. Clinical, endoscopic, and radiologic features of three subtypes of achalasia, classified using high-resolution manometry. *Saudi J Gastroenterol*. 2015 May-Jun;21(3):152-7.
51. Andolfi C, Fisichella PM. Meta-analysis of clinical outcome after treatment for achalasia based on manometric subtypes. *Br J Surg* 2019;106:332–341.
52. Then EO, Sunkara T, John F, Dewnani KK, Culliford A, Gaduputi V. Achalasia Cardia Resulting in Bronchial Obstruction - A Case Series and Literature Review. *Korean J Gastroenterol*. 2019;73(2):105-108
53. Gupta M, Ghoshal UC, Jindal S, Misra A, Nath A, Saraswat VA. Respiratory dysfunction is common in patients with achalasia and improves after pneumatic dilation. *Dig Dis Sci*. 2014 Apr;59(4):744-52
54. Bokov P, Delclaux C. Interprétation et utilisation des explorations fonctionnelles respiratoires de routine de l'adulte : spirométrie, volumes non mobilisables, diffusion, hématoxé, test de provocation bronchique à la métacholine et test de marche [Interpretation and use of routine pulmonary function tests: Spirometry, static lung volumes, lung diffusion, arterial blood gas, methacholine challenge test and 6-minute walk test]. *Rev Med Interne*. 2016 Feb;37(2):100-10. French
55. Makharia GK, Seith A, Sharma SK, Sinha A, Goswami P, Aggarwal A, Puri K, Sreenivas V. Structural and functional abnormalities in lungs in patients with achalasia. *Neurogastroenterol Motil*. 2009 Jun;21(6):603-8, e20
56. Torresan F, Ioannou A, Azzaroli F, Bazzoli F. Treatment of achalasia in the era of high-resolution manometry. *Ann Gastroenterol*. 2015 Jul-Sep;28(3):301-308
57. Bortolotti M, Labo G. Clinical and manometric effects of nifedipine in patients with esophageal achalasia. *Gastroenterology* 1981;80:39-44
58. Vaezi MF, Richter JE, Wilcox, et al. Botulinum toxin versus pneumatic dilatation in the treatment of achalasia: a randomized trial. *Gut*. 1999; 44(2): 231-9.
59. Swanström LL. Achalasia: treatment, current status and future advances. *Korean J Intern Med*. 2019 Nov;34(6):1173-1180
60. Bortolotti M, Mari C, Lopilato C, Porrazzo G, Miglioli M. Effects of sildenafil on esophageal motility of patients with idiopathic achalasia. *Gastroenterology*. 2000 Feb;118(2):253-7.



61. Shafiee A, Bahri RA, Teymouri Athar MM, Afsharrezai F, Gholami M. Phosphodiesterase 5 (PDE-5) inhibitors (sildenafil, tadalafil, and vardenafil) effects on esophageal motility: a systematic review. *BMC Gastroenterol*. 2023 May 22;23(1):170.
62. Chuah SK, Lim CS, Liang CM, Lu HI, Wu KL, Changchien CS, Tai WC. Bridging the Gap between Advancements in the Evolution of Diagnosis and Treatment towards Better Outcomes in Achalasia. *Biomed Res Int*. 2019 Feb 6;2019:8549187.
63. Jia Y, Bustamante M, Moraveji S, McCallum RW. Pneumatic Dilatation of the Lower Esophageal Sphincter Can Now Be Successfully Performed Without Morbidity. *Am J Med Sci*. 2016 Nov;352(5):443-447.
64. Rolland S, Paterson W, Bechara R. Achalasia: Current therapeutic options. *Neurogastroenterol Motil*. 2023 Jan;35(1):e14459.
65. Gray RT, Coleman HG, Lau KW, McCaughey C, Coyle PV, Murray LJ, Johnston BT. Heller's myotomy and pneumatic dilatation in the treatment of achalasia: a population-based case-control study assessing long-term quality of life. *Dis Esophagus*. 2017 Feb 1;30(3):1-7.
66. Kroch DA, Grimm IS. POEM for Achalasia. *Am Surg*. 2018 Apr 1;84(4):489-495
67. Kavanagh R, Nau P. Laparoscopic Heller myotomy—A review of the literature. *J Xiangya Med* 2019;4:12
68. Jawaid S, Draganov PV, Yang D. Esophageal POEM: the new standard of care. *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2020 Oct 5;5:47.
69. Aiolfi A, Bona D, Riva CG, Micheletto G, Rausa E, Campanelli G, Olmo G, Bonitta G, Bonavina L. Systematic Review and Bayesian Network Meta-Analysis Comparing Laparoscopic Heller Myotomy, Pneumatic Dilatation, and Peroral Endoscopic Myotomy for Esophageal Achalasia. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2020 Feb;30(2):147-155
70. Chuah SK, Lim CS, Liang CM, Lu HI, Wu KL, Changchien CS, Tai WC. Bridging the Gap between Advancements in the Evolution of Diagnosis and Treatment towards Better Outcomes in Achalasia. *Biomed Res Int*. 2019 Feb 6;2019:8549187
71. Di Corpo M, Farrell TM, Patti MG. Laparoscopic Heller Myotomy: A Fundoplication Is Necessary to Control Gastroesophageal Reflux. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2019 Jun;29(6):721-725
72. Simic AP, Skrobic OM, Pesko PM. Surgery for Achalasia. A. Simić, L. Bonavina, S. DeMeester (eds.). *Surgery for Benign Oesophageal Disorders*, pp. 215-238 (2018). World Scientific, London
73. Graham BL, Steenbruggen I, Miller MR, Barjaktarevic IZ, Cooper BG, Hall GL, Hallstrand TL, Kaminsky DA, McCarthy K, McCormack MC, Oropez CE, Rosenfeld M, Stanojevic S, Swanney MP, Thompson BR. Standardization of Spirometry 2019 Update. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019 Oct 15; 200(8): e70–e88.
74. Brian L. Graham, Vito Brusasco, Felip Burgos, Brendan G. Cooper, Robert Jensen, Adrian Kendrick, Neil R. MacIntyre, Bruce R. Thompson, Jack Wanger .Executive Summary: 2017 ERS/ATS standards for single-breath carbon monoxide uptake in the lung. *European Respiratory Journal* 2017, 49 (1) 16E0016.
75. Nitzan M, Romem A, Koppel R. Pulse oximetry: fundamentals and technology update. *Med Devices (Auckl)*. 2014;7:231-9.
76. Lee JY, Kim N, Kim SE, Choi YJ, Kang KK, Oh DH, et al. Clinical characteristics and treatment outcomes of 3 subtypes of achalasia according to the Chicago classification in a tertiary institute in Korea. *J Neurogastroenterol Motil* 2013;19:485-94
77. Fei L, Rossetti G, Moccia F, et al. Definition, incidence and etiology: What's new in the 21st century? *Ann Ital Chir*. 2013, 84:489-494
78. Eckardt VF. Clinical presentations and complications of achalasia. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2001; 11: 281–92
79. Meillier A, Midanib D, Carolinec D, et al. Difference of achalasia subtypes based on clinical symptoms, radiographic findings, and stasis scores. *Revista de Gastroenterología de México*. 2018; 83(1):3-8.

80. Gupta K, Khan A, Chalhoub J, Groudan K, Desilets D. Rehospitalization, Treatment, and Resource Use After Inpatient Admission for Achalasia in the USA. *Dig Dis Sci*. 2021 Dec;66(12):4149-4158
81. Tanaka S, Abe H, Sato H, Shiwaku H, Minami H, Sato C, Ogawa R, Shimamura Y, Yokomichi H, Inoue H. Frequency and clinical characteristics of special types of achalasia in Japan: A large-scale, multicenter database study. *J Gastroenterol Hepatol*. 2021 Oct;36(10):2828-2833
82. Smits M, van Lennep M, Vrijlandt R, et al. Pediatric Achalasia in the Netherlands: Incidence, Clinical Course, and Quality of Life. *J Pediatr*. 2016;169:110-5.e3.
83. Gut-Gobert C, Cavaillès A, Dixmier A, Guillot S, Jouneau S, Leroyer C, Marchand-Adam S, Marquette D, Meurice JC, Desvigne N, Morel H, Person-Tacnet C, Raheison C. Women and COPD: do we need more evidence? *Eur Respir Rev*. 2019 Feb 27;28(151):180055
84. Institute of public health of Serbia „Dr Milan Jovanovic Batut”. Health statistical yearbook of republic of Serbia 2021. Available from <https://publikacije.stat.gov.rs/G2021/PdfE/G20212054.pdf>
85. Pandolfino JE, Kahrilas PJ. Smoking and gastro-oesophageal reflux disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2000;12:837–842
86. Haft TH, Carlson DA, Triggs J, et al. Evaluating the reliability and construct validity of the Eckardt symptom score as a measure of achalasia severity. *Neurogastroenterology & Motility*. 2018; 30:e13287
87. Richter JE, Rubenstein JH. Presentation and Epidemiology of Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterology*. 2018 Jan;154(2):267-276.
88. Tsuboi K, Masuda T, Omura N, Hoshino M, Yamamoto SR, Akimoto S et al. Correlation between our symptom-based scoring system and the Eckardt score for assessing patients with esophageal achalasia. *Surg Today*. 2022 Dec;52(12):1680-1687
89. Salvador R, Costantini M, Zaninotto G, Morbin T, Rizzetto C, Zanatta L, et al. The preoperative manometric pattern predicts the outcome of surgical treatment for esophageal achalasia. *J Gastrointest Surg*. 2010; 14(11):1635–1645
90. Khandelwal S, Petersen R, Tatum R, et al. Improvement of respiratory symptoms following Heller myotomy for achalasia. *J gastrointest Surg* 2011; 15:235-239.
91. Layton J, Ward PW, Miller DW, Roan RM. Acute respiratory failure secondary to esophageal dilation from undiagnosed achalasia. *A A Case Rep*. 2014 Sep;3((5)):65–7.
92. Giménez A, Franquet T, Erasmus JJ, Martínez S, Estrada P. Thoracic complications of esophageal disorders. *Radiographics*. 2002 Oct;22 Spec No:S247-58
93. Ba-Ssalamah A, Zacherl J, Noebauer-Huhmann IM, Uffmann M, Matzek WK, Pinker K, et al. Dedicated multi-detector CT of the esophagus: spectrum of diseases. *Abdom Imaging*. 2009 Jan-Feb;34((1)):3–18.
94. Parshad R, Devana SK, Panchanatheeswaran K, et al. Clinical, radiological and functional assessment of pulmonary status in patients with achalasia cardia before and after treatment. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2012;42:e90–e95
95. Bonacin D, Fabijanić D, Radić M, Puljiz Ž, Trgo G, Bratanić A, Hozo I, Tocilj J. Gastroesophageal reflux disease and pulmonary function: a potential role of the dead space extension. *Med Sci Monit*. 2012 May;18(5):CR271-5
96. Graham BL, Brusasco V, Burgos F, Cooper BG, Jensen R, Kendrick A, MacIntyre NR, Thompson BR, Wanger J. 2017 ERS/ATS standards for single-breath carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J*. 2017 Jan 3;49(1):1600016
97. Zaroni A, Rice TW, Lopez R, Birgisson S, Shay SS, Thota PN, Baker ME, Raymond DP, Blackstone EH. Timed barium esophagram in achalasia types. *Dis Esophagus*. 2015 May-Jun;28(4):336-44
98. Soffler MI, Hayes MM, Schwartzstein RM. Respiratory Sensations in Dynamic Hyperinflation: Physiological and Clinical Applications. *Respir Care*. 2017 Sep;62(9):1212-1223.
99. Zysman-Colman Z, Lands LC. Whole Body Plethysmography: Practical Considerations. *Paediatr Respir Rev*. 2016 Jun;19:39-41

100. de Mir Messa I, Sardón Prado O, Larramona H, Salcedo Posadas A, Villa Asensi JR; Grupo de Técnicas de la Sociedad Española de Neumología Pediátrica. Pletismografía corporal (I): estandarización y criterios de calidad [Body plethysmography (I): Standardisation and quality criteria]. *An Pediatr (Barc)*. 2015 Aug;83(2):136.e1-7. Spanish
101. Weibel ER. Lung morphometry: the link between structure and function. *Cell Tissue Res*. 2017 Mar;367(3):413-426
102. Blair, H. A., Dern, R. J., and Bates, P. L., The measurement of volume of gas in the digestive tract. *Am. J. Physiol.*, 1947, 149, 688.
103. BEDELL GN, MARSHALL R, DUBOIS AB, HARRIS JH. Measurement of the volume of gas in the gastrointestinal tract; values in normal subjects and ambulatory patients. *J Clin Invest*. 1956 Mar;35(3):336-45
104. Brown R, Hoppin FG Jr, Ingram RH Jr, Saunders NA, McFadden ER Jr. Influence of abdominal gas on the Boyle's law determination of thoracic gas volume. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*. 1978 Mar;44(3):469-73
105. Soffler MI, Hayes MM, Schwartzstein RM. Respiratory Sensations in Dynamic Hyperinflation: Physiological and Clinical Applications. *Respir Care*. 2017 Sep;62(9):1212-1223
106. Nishimura K, Yasui M, Nishimura T, and Oga T. Airflow limitation or static hyperinflation: which is more closely related to dyspnea with activities of daily living in patients with COPD? *Respir Res* 2011;12(1):135
107. Van Geffen WH, Kerstjens HA. Static and dynamic hyperinflation during severe acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018 Apr 18;13:1269-1277.
108. Ramírez-Venegas A, Velázquez-Uncal M, Aranda-Chávez A, Guzmán-Bouilloud NE, Mayar-Maya ME, Pérez Lara-Albisua JL, Hernández-Zenteno RJ, Flores-Trujillo F, Sansores RH. Bronchodilators for hyperinflation in COPD associated with biomass smoke: clinical trial. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2019 Aug 6;14:1753-1762.
109. Wang Y, Chen W, Li Y, Zhang C, Liang L, Huang R, Liang J, Gao Y, Zheng J. Clinical analysis of the "small plateau" sign on the flow-volume curve followed by deep learning automated recognition. *BMC Pulm Med*. 2021 Nov 9;21(1):359.
110. Gold WM, Koth LL. Pulmonary Function Testing. Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine. 2016:407–435.e18
111. Panjwania A, Lodha J. Pulmonary function test in upper airway obstruction: a simple yet effective diagnostic test. *Egypt J Intern Med*, 2019, 31:243–246
112. Stanojevic S, Kaminsky DA, Miller MR, Thompson B, Aliverti A, Barjaktarevic I, Cooper BG, Culver B, Derom E, Hall GL, Hallstrand TS, Leuppi JD, MacIntyre N, McCormack M, Rosenfeld M, Swenson ER. ERS/ATS technical standard on interpretive strategies for routine lung function tests. *Eur Respir J*. 2022 Jul 13;60(1):2101499
113. Al-Khlaiwi T, Habib SS. Utility of spirometry in assessment of upper airway obstructions: the neglected parameters. *Khyber Med Univ J* 2023;15(1):60-5. <https://doi.org/10.35845/kmuj.2023.22993>
114. Aslam A, De Luis Cardenas J, Morrison RJ, Lagisetty KH, Litmanovich D, Sella EC, Lee E, Agarwal PP. Tracheobronchomalacia and Excessive Dynamic Airway Collapse: Current Concepts and Future Directions. *Radiographics*. 2022 Jul-Aug;42(4):1012-1027.
115. Kheir F, Majid A. Tracheobronchomalacia and Excessive Dynamic Airway Collapse: Medical and Surgical Treatment. *Semin Respir Crit Care Med*. 2018 Dec;39(6):667-673.
116. Kundu NR, Thompson SK. Esophagectomy for end-stage achalasia—is it too aggressive? *Ann Esophagus* 2020;3:2
117. Gomez-Larrauri A, Galloway S, Niven R. Achalasia with massive oesophageal dilation causing tracheomalacia and asthma symptoms. *Respir Med Case Rep*. 2017 Dec 18;23:80-82.
118. Boonjindasup W, Marchant JM, McElrea MS, Yerkovich ST, Thomas RJ, Masters IB, Chang AB. Pulmonary function of children with tracheomalacia and associated clinical factors. *Pediatr Pulmonol*. 2022 Oct;57(10):2437-2444.

119. Kossyvaki V, Anagnostopoulos N, Kaltsakas G, Emmanouil P, Alsaïd A, Touman A, Tzavara C, Koulouris N, Stratakos G. The Value of Dyspnea and Spirometry in Detecting Relapse of Benign Tracheal Stenosis. *Respiration*. 2022;101(2):174-183
120. Olson MT, Triantafyllou T, Singhal S. A Decade of Investigation: Peroral Endoscopic Myotomy Versus Laparoscopic Heller Myotomy for Achalasia. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2019 Sep;29(9):1093-1104.
121. Costantini M, Salvador R, Capovilla G, Vallese L, Costantini A, Nicoletti L et al. A Thousand and One Laparoscopic Heller Myotomies for Esophageal Achalasia: a 25-Year Experience at a Single Tertiary Center. *J Gastrointest Surg*. 2019 Jan;23(1):23-35
122. Pacilli M, Davenport M. Results of Laparoscopic Heller's Myotomy for Achalasia in Children: A Systematic Review of the Literature. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2017 Jan;27(1):82-90.
123. von Rahden BHA. Aktuelle Therapie der Achalasie 2019 [Current Treatment of Achalasia 2019]. *Zentralbl Chir*. 2019 Apr;144(2):163-170.
124. Ribolsi M, Andrisani G, Di Matteo FM, Cicala M. Achalasia, from diagnosis to treatment. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2023 Jan;17(1):21-30
125. Downs DJ, Jadick G, Swaid F, Ross SB, Rosemurgy AS. Age and Achalasia: How Does Age Affect Patient Presentation, Hospital Course, and Surgical Outcomes? *Am Surg*. 2017 Sep 1;83(9):952-961. PMID: 28958274
126. Petrosyan M, Khalafallah AM, Guzzetta PC, Sandler AD, Darbari A, Kane TD. Surgical management of esophageal achalasia: Evolution of an institutional approach to minimally invasive repair. *J Pediatr Surg*. 2016 Oct;51(10):1619-22.
127. Moonen A, Annese V, Belmans A, Bredenoord AJ, Bruley des Varannes S, Costantini M et al. Long-term results of the European achalasia trial: a multicentre randomised controlled trial comparing pneumatic dilation versus laparoscopic Heller myotomy. *Gut*. 2016 May;65(5):732-9.
128. Dimitriu A, Gheorghe C. High Resolution Manometry - A Mandatory Examination in the Pre and Postoperative Assessment of Patients with Achalasia. *Chirurgia (Bucur)*. 2018 Jan-Feb;113(1):61-69
129. Raja S, Schraufnagel DP, Blackstone EH, Murthy SC, Thota PN, Thuita L, Lopez R, Gabbard SL, Ray MN, Wadhwa N, Sanaka MR, Zanoni A, Rice TW. Reintervention After Heller Myotomy for Achalasia: Is It Inevitable? *Ann Thorac Surg*. 2019 Mar;107(3):860-867.
130. Sanaka MR, Hayat U, Thota PN, Jegadeesan R, Ray M, Gabbard SL, Wadhwa N, Lopez R, Baker ME, Murthy S, Raja S. Efficacy of peroral endoscopic myotomy vs other achalasia treatments in improving esophageal function. *World J Gastroenterol*. 2016 May 28;22(20):4918-25.

## LISTA SKRAĆENICA KORIŠĆENIH U TEKSTU

AP- antero-posteriorni  
ATS- engl. American Thoracic Society  
BMI – engl. Body Mass Index (Indeks Telesne Mase)  
CO- ugljen.monoksid  
CT- kompjuterizovana tomografija  
DES- donji ezofagelani sfinkter  
DLCO - difuzijski kapacitet za ugljenmonoksid  
EDAC- engl. Excessive dynamic airway collapse  
ERS- engl. European Respiratory Society  
FEF25-75%- engl Forced expiratory flow on 25-75%  
FEV1- forsirani ekspiratorni volumen u prvjoj sekundi  
FVC - forsirani vitalni kapacitet  
GERB - gastroezofagelana refluksna bolest  
GGO- eng ground glass opacifications  
GIT- gastro-intestinalne tegobe  
HOBP-hronična opstruktivna bolest pluća  
ITGV - ukupni intratorakalni gasni volumen  
KCO - carbon monoxide transfer coefficient, koeficijent transfera za ugljenmonoksid  
LHM- laparoskopsku Helerovu miotomija  
MRI- magnetna rezonanca  
PA- posteroanteriorni  
PD- pneumatska dilatacija  
PEF- engl peak expiratory flow  
POEM- peroralna endoskopska miotomija  
RV - rezidualni volumen  
SAT - saturacija krvi kiseonikom  
TLC - totalni plućni kapacitet  
TT - telesna težina  
TV - telesna visina

## BIOGRAFIJA

Jelena Janković je rođena 08.04.1984. godine u Beogradu.

Medicinski fakultet u Beogradu je završila 2010. godine sa prosečnom ocenom 9,00.

Specijalističke akademske studije iz pulmologije završila je 2015. sa ocenom 9.00 i odbranjenom temom "Osteoporoza kod bolesnika sa hroničnom obstruktivnom bolesti pluća".

Specijalizaciju iz interne medicine upisala je 2014/15. školske godine, a ispit položila 2020. godine sa odličnim uspehom.

Užu specijalizaciju iz naučne oblasti Pulmologija upisala 2020/21.godine, usmeni ispit položila 2023. godine sa ocenom 10. Odbranjen rad iz uže specijalizacije sa temom "Kliničke i radiografske karakteristike aspiracione pneumonije kod pacijenata sa ahalazijom" jula 2023.godine

Doktorske studije iz oblasti pulmologije je upisala 2015.godine, sa prijavljenom tezom na temu "Uticaj hirurškog lečenja na funkcionalne i strukturalne poremećaje respiratornog trakta bolesnika sa ahalazijom".

Autor je brojnih radova u domaćim i stranim časopisima, kao i poglavlja u knjizi za užu specijalizaciju iz pulmologije Medicinskog fakulteta u Beogradu "Odabrana poglavlja iz pulmologije.

Član i sekretar Respiratornog udruženja Srbije, član Evropskog Respiratornog udruženja.

Od 2021.godine je klinički asistent iz interne medicine nastavne baze iz pulmologije, Medicinskog fakulteta u Beogradu.

Zaposlena u Klinici za pulmologiju Univerzitetskog Kliničkog centra Srbije u Beogradu sa radnim odnosom na neodređeno vreme od 2014.godine.

Sada na položaju načelnika Odeljenja za prijem, zbrinjavanje urgentnih stanja i specijalsitičke ambulante Klinike za pulmologiju Univerzitetskog kliničkog centra Srbije

Publikovani radovi iz teze:

1. Jankovic J, Milenkovic B, Skrobic O, Ivanovic N, Djurdjevic N, Buha I, Jandric A, Colic N, Milin-Lazovic J. Achalasia Subtype Differences Based on Respiratory Symptoms and Radiographic Findings. *Diagnostics (Basel)*. 2023 Jun 28;13(13):2198. doi: 10.3390/diagnostics13132198
2. Jankovic J, Milenkovic B, Skrobic O. Plućne manifestacije kod pacijenata sa ahalazijom. *Medicinski podmladak*. DOI 10.5937/mp75-42381

## Изјава о ауторству

Име и презиме аутора Јелена Јанковић

Број индекса PL-02/15

### Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом

**УТИЦАЈ ХИРУРШКОГ ЛЕЧЕЊА НА ФУНКЦИОНАЛНЕ И СТРУКТУРАЛНЕ ПОРЕМЕЋАЈЕ  
РЕСПИРАТОРНОГ ТРАКТА БОЛЕСНИКА СА АХАЛАЗИЈОМ**

- резултат сопственог истраживачког рада;
- да дисертација у целини ни у деловима није била предложена за стицање друге дипломе према студијским програмима других високошколских установа;
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио/ла ауторска права и користио/ла интелектуалну својину других лица.

Потпис аутора

У Београду, 2024. година





## Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада

Име и презиме аутора Jelena Jankević

Број индекса PL-02/15

Студијски програм пулмологија

Наслов рада УТИЦАЈ ХИРУРШКОГ ЛЕЧЕЊА НА  
ФУНКЦИОНАЛНЕ И СТРУКТУРАЛНЕ ПОРЕМЕЋАЈЕ  
РЕСПИРАТОРНОГ ТРАКТА БОЛЕСНИКА СА АХАЛАЗИЈОМ

Ментор Проф.др Бранислава Милековић

Изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла ради похрањивања у **Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Београду**.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског назива доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада.

Ови лични подаци могу се објавити на мрежним страницама дигиталне библиотеке, у електронском каталогу и у публикацијама Универзитета у Београду.

Потпис аутора

У Београду, 2024. година



## Изјава о коришћењу

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Светозар Марковић“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду унесе моју докторску дисертацију под насловом:

**УТИЦАЈ ХИРУРШКОГ ЛЕЧЕЊА НА ФУНКЦИОНАЛНЕ И СТРУКТУРАЛНЕ ПОРЕМЕТАЈЕ РЕСПИРАТОРНОГ ТРАКТА БОЛЕСНИКА СА АХАЛАЗИЈОМ**

која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију похрањену у Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Београду и доступну у отвореном приступу могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство (CC BY)
2. Ауторство – некомерцијално (CC BY-NC)
3. Ауторство – некомерцијално – без прерада (CC BY-NC-ND)
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима (CC BY-NC-SA)
5. Ауторство – без прерада (CC BY-ND)
6. Ауторство – делити под истим условима (CC BY-SA)

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци.  
Кратак опис лиценци је саставни део ове изјаве).

**Потпис аутора**

У Београду, 2024. година

