

UNIVERZITET U BEOGRADU
MEDICINSKI FAKULTET

Sanja M. Jovanović

**ZNAČAJ SAVREMENE RADIOLOŠKE
DIJAGNOSTIKE U
HIRURŠKOM LEČENJU PACIJENATA
SA AHALAZIJOM**

Doktorska disertacija

Beograd, 2019.

**UNIVERSITY OF BELGRADE
FACULTY OF MEDICINE**

Sanja M. Jovanović

**ROLE OF MODERN RADIOLOGICAL
DIAGNOSTICS IN SURGICAL
TREATMENT OF PATIENTS WITH
ACHALASIA**

Doctoral dissertation

Belgrade, 2019.

Mentor: Docent dr Aleksandra Đurić-Stefanović, specijalista radiologije, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Komentor: Vanredni profesor dr Aleksandar P. Simić, specijalista opšte hirurgije, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Članovi komisije:

1. Redovni profesor dr Dragan Mašulović, specijalista radiologije, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu
2. Redovni profesor dr Nebojša Radovanović, specijalista opšte hirurgije, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu
3. Redovni profesor dr Viktor Till, specijalista radiologije, Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu

Datum odbrane:

Naslov doktorske disertacije: Značaj savremene radiološke dijagnostike u hirurškom lečenju pacijenata sa ahalazijom

Rezime

Uvod: Ahalazija predstavlja hronični, neizlečivi primarni motorni premećaj jednjaka nepoznate etiologije koji se karakteriše odsustvom peristaltike tela jednjaka i nemogućnošću DES-a da se adekvatno relaksira tokom akta gutanja. Iako je etiologija ahalazije nepoznata, pretpostavlja se da je patofiziologija nastanka ovog oboljenja u osnovi autoimunog, virusnog, ili neurodegenerativnog porekla. Ahalazija se javlja sa prosečnom incidencom od oko 1 na 100.000 i prevalencom od oko 10 na 100.000 osoba. Osnovni simptomi bolesnika su: disfagija, regurgitacija i retrosternalni bol. I pored činjenice da manometrija jednjaka danas predstavlja “zlatni standard” u dijagnostici ahalazije, na raspolaganju je i čitav spektar konvencionalnih i savremenih radioloških metoda, čiju je vrednost u preoperativnoj dijagnostici i predikciji uspeha hirurškog lečenja potrebno ispitati.

Cilj: Analizom simptomatološkog upitnika, kao i morfoloških i funkcionalnih karakteristika jednjaka vizualizovanih primenom sledećih radioloških metoda: rendgenskog pregleda sa vremenski definisanom barijumskom ezofagografijom (VDBE), multidetektorske kompjuterizovane tomografije (MDCT) i funkcionalne magnetne rezonance (fMR), pre i nakon operacije (kardiomiometrije), moguće je načiniti pouzdanu predikciju funkcionalnog i simptomatološkog ishoda hirurškog lečenja kod bolesnika sa ahalazijom.

Metod: U kohortnoj grupi ispitanika koji su imali dokazanu ahalaziju manometrijskim ispitivanjem bilo je 60 bolesnika. Istraživanje je vršeno u periodu od oktobra 2015. do kraja 2016. godine u Odseku digestivne radiologije Centra za radiologiju i magnetnu rezonancu i Centru za hirurgiju jednjaka Klinike za digestivnu hirurgiju Kliničkog centra Srbije. Simptomatološki upitnik po metodi Vaazi-ja je korišćen pre pregleda i 3 meseca nakon operacije. Od radioloških dijagnostičkih metoda primenjivane su rendgenografija pluća i srca, rendgenski pregled jednjaka sa VDBE, CT i fMR. Stacionarna manometrija je predstavljala “zlatni standard” za preoperativno utvrđivanje tipa ahalazije (1, 2 ili 3). Po završenoj dijagnostici svi bolesnici su operisani laparoskopskom ektramukoznom longitudinalnom ezofagokardiomiometrijom po Heller-u (LHM) sa prednjom parcijalnom fundoplikacijom po Dor-u.

Rezultati: U postoperativnom praćenju došlo je značajnog smanjenja simptom-skora svih bolesnika, sa statistički značajnom razlikom između grupa ($p=0.08$) i najuočljivijim uspehom kod bolesnika sa ahalazijom tip 1. Na osnovu postoperativnog smanjenja simptom-skora procenjena je uspešnost LHM u intervalu od 96,4–99,5%. Postoperativno je došlo do značajne promene (smanjenja) u visini i širini stuba barijumskog kontrasta izmerenog na VDBE u vremenskom intervalu od 1, 2 i 5 minuta kod svih bolesnika ($p<0.001$). Četrnaest (27.5%) bolesnika je imalo ahalaziju tip 1, 21

(60.8%) tip 2, dok je 6 (11.8%) bolesnika imalo ahalaziju tip 3. Zadebljanje zida (ZZ) tela jednjaka i distalnog segmenta jednjaka (DES) je mereno tokom MDCT pregleda kada je procenjivana nodularna/lobulirana prezentacija DES-a, što je bio najčešći nalaz kod ahalazije tip 3 ($p=0.024$, $p<0.001$, $p=0.009$, respektivno). Dilatacija jednjaka je postepeno opadala od tipa 1 to tipa 3 ($p=0.006$). Radiografskim pregledom grudnog koša detektovane su promene u parenhimu pluća kod 9 (17%) bolesnika, dok su MDCT-om ustanovljene kod 21 (41%) bolesnika ($p=0.001$), sa najčešćim javljanjem kod bolesnika sa ahalazijom tip 1, po tipu "ground-glass" opaciteta. U poređenju sa rendgenskom pregledom pluća, MDCT je ukazao na statistički značajnu razliku u pojavi "ground glass" opaciteta između grupa ($p=0.012$).

U korelaciji nalaza manometrije kao zlatnog standarda u proceni tipa ahalazije, utvrđeno je dobro i veoma dobro slaganje sa ostale dve funkcionalne radiološke metode pregleda jednjaka: barijumskom ezofagografijom ($\kappa=0,757$) i fMR-om ($\kappa=0,878$).

Zaključak: Savremene dijagnostičke radiološke metode: rendgenski pregled jednjaka sa VDBE, MDCT i fMR su korisne u proceni tipa ahalazije i značajne u predikciji ishoda hirurškog lečenja. Morfološki i funkcionalni parametri vizualizovani pomenutim radiološkim metodama ispitivanja jednjaka nude mogućnost definisanja merljivih kriterijuma, koji su značajni u dijagnostici i lečenju bolesnika sa različitim tipovima ahalazije. Rezultati ovog istraživanja mogu da pomognu da se na osnovu nalaza nabrojanih radioloških dijagnostičkih procedura i simptomatološkog upitnika načini najoptimalniji protokol za praćenje bolesnika i pouzdanu predikciju dugoročnog ishoda nakon učinjene hirurške procedure.

Ključne reči: ahalazija, simptom skor, manometrija, barijum, kompjuterizovana tomografija, magnetna rezonanca, miotomija

Naučna oblast: medicina

Uža naučna oblast: radiologija i nuklearna medicina

UDK broj:

Title of doctoral dissertation: Role of modern radiological diagnostics in surgical treatment of patients with achalasia

Summary:

Introduction: Achalasia is a chronic, non-persistent primary motor disorder of the esophagus caused by unknown etiology, characterized by the absence of peristalsis of the esophageal body and the inability of DES to relax during swallowing. It is presumed that the pathophysiology of achalasia is basically autoimmune, viral or neurodegenerative. Achalasia occurs with an average incidence about 1 per 100.000 and a prevalence about 10 per 100.000 people. The main symptoms are: dysphagia, regurgitation and retrosternal pain. Despite the fact that manometry of the esophagus represents a "gold standard" in diagnostics, there is a numerous conventional and modern radiological methods, whose values in preoperative diagnostics and prediction of the success of surgical intervention needs to be examined in every pre-operative practice.

Aim: With the analysis of the symptom questionnaire, as well as morphological and functional characteristics which are visualized using the following radiological methods: X-ray with time-defined barium esophagography (VDBE), multidetector computed tomography (MDCT) and functional magnetic resonance (fMR), before and after surgery (cardiomyotomy), is possible to provide a reliable predictor of the functional and symptomatic outcome of surgical treatment in patients with achalasia.

Method: Achalasia was manometrically proven in the cohort group of 60 patients. The research was conducted in the period from October 2015 to the end of 2016, in the Department for digestive radiology, Center for radiology and magnetic resonance imaging and Center for esophageal surgery Clinic for digestive surgery, Clinical Center of Serbia. The symptom questionnaire was used before the investigation and 3 months after HLM. From radiological diagnostic methods: chest X-ray, X-ray esophagography with VDBE, MDCT and fMR were performed as well as endoscopy and manometry. The symptom questionnaire by Vaezi was used before the study and 3 months after surgery. Stationary manometry was used as a "gold standard" for the preoperative determination of the different achalasia types (1-3). All patients were operated by laparoscopic extramucosal longitudinal esophagocardiomyotomy by Heller (LHM) with anterior partial fundoplication by Dor.

Results: In the postoperative follow-up, there was a significant decrease in the symptom score in all patients, with statistically significant difference between the groups ($p = 0.08$) with the most pronounced success in patients with achalasia type 1. According to reduction in symptom score postoperatively, the success of LHM was estimated in the range from 96.4-99.5 %. In the postoperative follow-up there was a significant decrease in the height and width of the barium contrast column measured using VDBE during the time interval in 1, 2 and 5 minutes in all patients ($p < 0.001$). Fourteen (27.5 %) of all patients had achalasia type 1, 21 (60.8 %) had achalasia type 2

and 6 (11.8 %) type 3. The wall thickness (ZZ) of the esophageal body and in the distal esophageal segment (DES) was measured during MDCT examination with assessing of nodular/lobulated presentation of DES which was the most common finding in achalasia type 3 ($p = 0.024$, $p < 0.001$, $p = 0.009$, respectively). Esophageal dilation gradually decreased from type 1 to type 3 ($p = 0.006$). Chest X-ray examination revealed lung parenchymal changes in 9 (17%) patients, while MDCT was established in 21 (41%) patients ($p = 0.001$), with the most frequent reporting in patients with achalasia type 1, as "ground-glass" opacity.

In correlation with the finding of manometry as a "gold standard" in the assessment of achalasia types, good and very good agreement was reached with the other two functional radiological methods of the esophagus: barium esophagography ($\kappa = 0.757$) and fMR ($\kappa = 0.878$).

Conclusion: Modern diagnostic radiological methods, as X-ray esophagography with VDBE, MDCT and fMR are useful in assessing the type of achalasia, with significant value in predicting of the surgical treatment's outcomes. The morphological and functional parameters which are visualized by radiological methods offer the possibility for defining measurable criteria, which are important in the diagnosis and treatment of patients with different types of achalasia. The results of this research can help to establish the most optimal protocol for patient monitoring and reliable predictions of long-term outcome after the performed surgical procedure based on the findings of the radiological diagnostic procedures and the symptom findings.

Key words: achalasia, symptom score, manometry, barium, computed tomography, magnetic resonance, myotomy

Scientific field: medicine

Sub-scientific field: radiology and nuclear medicine

UDK number:

I UVOD	1
Anatomija i fiziologija jednjaka	5
Etiopatogeneza.....	9
Patofiziologija.....	12
Simptomatologija	19
Disfagija	19
Regurgitacija.....	20
Bol iza grudne kosti.....	21
Ekstraefozagelna simptomatologija.....	21
Simptomatološki upitnici.....	22
Dijagnostika.....	25
Radiografija pluća i srca	25
Rendgenski pregled jednjaka barijumskim kontrastnim sredstvom	27
Vremenski definisana barijumska ezofagografija (VDBE).....	31
.....	32
Fleksibilna endoskopija gornjeg digestivnog trakta	32
Manometrija jednjaka	34
Stacionarna (konvencionalna) manometrija jednjaka.....	35
Manometrija jednjaka visoke rezolucije.....	37
Magnetna rezonanca (MR)	40
Lečenje.....	42
Medikamentozno lečenje	42
Endoskopsko lečenje	42
Peroralna endoskopska ezofagokardiomiotomija (POEM).....	44
Hirurško lečenje.....	44
II CILJEVI ISTRAŽIVANJA	48
III MATERIJAL I METODE.....	49
Simptomatološki upitnik	49
Radiografija pluća i srca	50
Rendgenski pregled jednjaka barijumskim kontrastnim sredstvom	51
Vremenski definisana ezofagografija barijumskim kontrastnim sredstvom (VDBE)	52
Endoskopski pregled jednjaka	53
Stacionarna (konvencionalna) manometrija jednjaka.....	53
Multidetektorska kompjuterizovana tomografija (MDCT)	53

Magnetna rezonanca (MR)	55
Hirurško lečenje.....	55
Statistička analiza	56
IV REZULTATI.....	57
TIP AHALAZIJE	57
DEMOGRAFSKE KARAKTERISTIKE.....	57
PREOPERATIVNI SIMPTOMI	59
SIMPTOM SKOR PRE OPERACIJE.....	63
Konzistentnost simptomatološkog upitnika.....	63
RADIOGRAFIJA PLUĆA I SRCA	64
VREMENSKI DEFINISANA EZOFAGOGRAFIJA (VDBE)	66
POSTOPERATIVNI SIMPTOMI.....	80
SIMPTOM SKOR POSLE OPERACIJE	83
MANOMETRIJA	85
KOMPJUTERIZOVANA TOMOGRAFIJA (MDCT).....	88
MAGNETNA REZONANCA (MR).....	94
SLAGANJE RAZLIČITIH DIJAGNOSTIČKIH METODA U PROCENI TIPA AHALAZIJE	99
PROCENA SIMPTOMATOLOŠKOG USPEHA NAKON OPERACIJE.....	102
Korelacija procentualnog postoperativnog poboljšanja simptom-skora (SS) sa godinama, tipom ahalazije, MDCT morfometrijskim parametrima i parametrima VDBE	102
V DISKUSIJA	104
VI ZAKLJUČCI	120
VII LITERATURA	121
BIOGRAFIJA.....	137

I UVOD

“Verovatno nema bolesti koja bolje reaguje na primenu adekvatnog lečenja od kardiospazama”. Herman J. Moersch, Klinika Mayo, 1933.

Ova tvrdnja Dr. Moersch-a od pre više od 85 god je danas više nego tačna, s obzirom da su rezultati lečenja ahalazije veoma zadovoljavajući za pacijente, jer se njihova psihološka opterećenja zbog simptoma i kvaliteta život dramatično poboljšavaju, a sveukupna korist postaje nesaglediva. Ahalazija se definiše kao hronični, primarni motorni premećaj jednjaka nepoznate etiologije koji se karakteriše odsustvom peristaltike tela jednjaka i nemogućnošću donjeg ezofagealnog sfinktera (DES) da se adekvatno relaksira nakon akta gutanja (Patti, 2005). Kao medicinski entitet sticala je priznanje značajnog kliničkog oboljenja kroz više vekova, ali je i dalje ostala kao najmanje shvaćen poremećaj gastrointestinalnog (GI) motiliteta (Enestvedt, et al, 2011).

Do sada nisu načinjene veće demografske studije o ahalaziji, stoga i dalje postoje poteškoće i nedovoljne informacije o definisanju faktora rizika za nastanak ovog oboljenja na globalnom nivou (Mayberry, 2001; Gockel, et al, 2010; Kim, et al, 2014). U početim fazama istraživanja smatralo se da su glavni etiološki faktori za nastanak i razvoj ahalazije izlaganje ljudskog organizma toksičnim faktorima životne sredine, stresu, bakterijske infekcije i genetske abnormalnosti, ali nijedna od tih postavki do danas nije decidno prihvaćena (Birgisson, 1997; Castagliuolo, 2004). U većini kliničkih epidemioloških studija otežavajuća okolnost je bila što svaka od sprovedenih studija nije imala više od 100 ispitanika sa ahalazijom, dok su se veliki medicinski zdravstveni centri pozivali na studije koje su činile najviše do 300 ispitanika (Park and Vaezi, 2005; Pandolfino, et al, 2008; Eckardt, et al, 2008). S obzirom na male populacione grupe iz tercijarnih medicinskih centara, jasan obrazac ove bolesti sa etiološkog aspekta, još uvek nije opisan na dovoljno reprezentativnom uzorku opšte populacije (Pinazo, et al, 2005; Farrokhi and Vaezi, 2007). Iako se ne zna tačan mehanizam nastanka, smatra se da je ahalazija najverovatnije posledica virusne infekcije koja dovodi do zapaljenskog oštećenja neurona u zidu jednjaka. Pojedina istraživanja ukazuju da ahalazija može

nastati usled hronične infekcije herpesom zooster virusom ili virusom malih boginja, ali i da može biti autoimunog porekla. (Smits, et al, 2016).

U prethodnoj deceniji u SAD-u sprovedena je multicentrična studija u velikom broju tercijarnih ustanova, koja je zbog svoje široke geografske rasprostranjenosti i različitosti uzorka istraživanja bila veoma pogodna za demografsko proučavanje ahalazije (Birgisson, et al, 2007). Na osnovu ovih rezultata, koji se nisu bitno razlikovali od prethodno rađenih studija (Akuamoa, 1969; Mayberry, et al, 1987; Mittal and Balaban, 1997) ukazano je da se ahalazija nešto češće javlja kod pripadnika muškog pola, najčešće u rasponu od 30-te do 60-te godine života, ali bez značajne razlike u odnosu na etničku i rasnu pripadanost (Sonnerberg, 2009).

Incidenca ahalazije poslednjih 50 godina je dosta stabilna, sa minimalnim varijacijama u njenom porastu, ali sa značajnim geografskim razlikama. Češće se javlja u Severnoj Americi i Evropi (oko 1 na 100.000 stanovnika), u poređenju sa incidencom u ostalom delu sveta (svega 0.3) na godišnjem nivou. Podaci azijskog kontinenta su vrlo oskudni ali su važni jer je stanovništvo uglavnom homogenog sastava sa niskom incidencom najviše do 0.5/100.000 stanovnika na godišnjem nivou. Ovo je ujedno bila i prva nacionalna epidemioška studija urađena na relativno genetski homogenoj populaciji, a koja je korelirala sa rezultatima u većini do tada objavljenih studija (Birgisson, 2007; Enestvedt, et al, 2011). Na osnovu dugogodišnjeg istraživanja u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) pokazano je da se na godišnjem nivou incidenca ahalazije kreće od 1.41-4.60/100.000 (Samo, et al, 2017).

U većini studija iz centralne Evrope, Italije i Španije, ali i Poljske i Švedske dobijena je veća učestalost ahalazije u južnom delu Evrope, čime je akcentovan geoprostorni gradijent širenja bolesti u smeru sever-jug. Dokumentovano je da prevalenca ahalazije može biti različita između različitih populacionih grupa stanovništva (de Leon AR, et al, 2010; Becker, et al, 2016) sa relativno konstantnom vrednošću od 7/100.000 stanovnika na azijskom kontinentu, do širokog opsega u SAD-u i Evropi, krećući se u rasponu od 4.56-13.95/100.000 stanovnika na godišnjem nivou i višim vrednostima kod muške populacije (Sadowski, et al, 2010; Gennaro, et al 2011). Ova činjenica se objašnjava da je ahalazija hronična bolest sa malom stopom mortaliteta (Booy, et al, 2012; Boeckxstaens, et al, 2014; Smits, et al, 2016). S tim u vezi, smatra se da će se ovaj porast prevalencije nastaviti (Gennaro, et al, 2011; Samo and Carlson,

2016), kao i promena svesti o ahalaziji među kliničkim lekarima, a shodno tome i uticaj promene životne sredine kao eventualnog faktora rizika u nastanku ovog oboljenja (Gockel, et al, 2010; O'Neill, et al, 2013; Kim, et al, 2014). Na osnovu svega navedenog možemo konstatovati da se incidenca ahalazije održava relativno nepromenja u poslednjih 50 godina sa manjim varijacijama, krećući se u proseku od 0.03-1.63/100.000 stanovnika godišnje na globalnom nivou, dok prevalenca pokazuje veća odstupanja sa očekivanim daljim porastom, sa prosečnim vrednostima na globalnom nivou od oko 1.8-12.6/100.000 stanovnika na godišnjem nivou.

Kao poseban klinički entitet ahalazija je prepoznata pre više od 300 godina. Engleski lekar, Ser Thomas Willis (1621-1675), je 1674. godine prvi prikazao slučaj bolesnika sa ahalazijom (Willis, 1674). Od prvog njenog pominjanja kroz vekove, ahalazija je nazivana različitim imenima kao što su: ektazija, kardiospazam, megaezofagus i idiopatska dilatacija jednjaka. Inicijalni pokušaji da se objasni etiologija ahalazije su bili veoma različiti, tako da su Zenker i Ziemesen 1876. godine ukazali na mogućnost gubitaka peristaltike jednjaka kao primarni poremećaj u nastanku ove bolesti (Zenker and Ziemessen, 1876). Von Mikulicz je 1881. konstatovao da spazam jednjaka predstavlja etiološki uzrok ahalazije i nazvao je ovu bolest *cardiospasmus*, ukazujući da je funkcionalna po svom poreklu nastanka, a ne mehanička u osnovi (Von Mikulitz, 1882).

Russel je 1898. godine prvi opisao slučaj uspešne dilatacije ahalazije korišćenjem pneumatskog dilatatora napravljenog od svilene kese u obliku tubusa koja je u sebi sadržala gumenu vreću povezanu sa šupljim tubusom ispunjenim vazduhom ili vodom (Margotta, 2001). Bassler (1914.) i Jackson (1922.) su smatrali da krusevi hijatusa uzrokuju suženje distalnog dela jednjaka, dok je Mosher (1922.) mislio da je osnovni uzrok nastanka ahalazije tunel koji stvara levi lobus jetre (Mosher, 1922). Ser Artur Hurst je 1927. godine primetio da se u osnovi oboljenja nalazi nemogućnost normalne relaksacije i nazvao je ovu bolest ahalazija. Ovaj koncept su 1929. godine dodatno potvrdili Hurst i Rake, dokazavši da umesto problema spazma postoji problem nemogućnosti adekvatnog opuštanja DES-a. Dugo godina nakon toga, ova bolest je nosila eponim Hurst-ova ahalazija (Gerzić, 1998).

Nemački hirurk Ernest Heller (1877-1964) je 1913. godine prvi uspešno operisao bolesnika sa ahalazijom načinivši ekstramukoznu ezofagokardiomiometriju, ili

kardioplastiku (Heller, 1914). Holandski hirurgi, De Brune Groenveldt je 1918. predložio, a Zaaijer 1923. godine sproveo u delo, prednju lateralnu ektramukoznu ezofagokardiomiometriju sa odličnim dugogodišnjim rezultatima (Zaaijer, 1923). Ovako načinjena hirurška procedura, iako i dalje nosi Heller-ov eponim, ostala je operativna procedura izbora poslednjih više od osam decenija.

Torakoskopski hirurški pristup u lečenju ahalazije je popularisao Ellis 1958. godine i sve do poslednje decenije XX veka ova procedura je ostala najčešći hirurški način lečenja ahalazije u SAD i Velikoj Britanji (Ellis, 1958). Prvu laparoskopsku Heller-ovu miometriju načinili su Shimi i Cushieri 1991. godine (Shimi, 1991), dok je prvu torakoskopsku ezofagokardiomiometriju izveo Pellergrini 1992. godine (Pellegrini, et al. 1992).

Anatomija i fiziologija jednjaka

U Gray-ovoj anatomiji, jednjak se definiše kao “*muskulomembranozni tubus koji sprovodi hranu od ždrelo do želuca*” (Gray, et al, 1995). Jednjak ima oblik mišićne cevi koja spaja ždrelo sa kardijom želuca. On je postavljen u srednjoj liniji sa devijacijom u levo u donjem delu vrata i gornjem delu grudnog koša, vraća se u srednju liniju u centralnom delu, da bi se potom pomerio ulevo i napred i prošao kroz otvor na dijafragmi. Preciznije, jednjak se prostire od gornjeg ezofagealnog sfinktera (koji ima širinu oko 15 mm, što je ujedno i najuže suženje jednjaka), GES-a (nivo šestog cervikalnog pršljenkog tela, C6), a završava se DES-om u nivou dvanaestog torakalnog pršljenkog tela, Th12. Regija DES-a ima širinu od 16-19 mm i predstavlja najuže donje suženje jednjaka. Prosečna dužina jednjaka iznosi oko 28 cm (25-30 cm).

Kompresija od strane okolnih struktura stvara klinički jasno prepoznatljiva suženja jednjaka. Krikofaringealni mišić predstavlja prvo suženje, drugo čini kompresija aortnog dugmeta i treće kompresija od strane levog glavnog bronha. Četvrto suženje je nestalno i nalazi se na oko 40 cm od prednjih inciziva (38-46 cm) i predstavljeno je zapravo DES-om (Peters and DeMeester, 1999). Ukupna dužina DES-a je od 1-4 cm, a prostire se delom u torakalnom ali i u abdominalnom delu, okružujući sam dijafragmalni hijatus (Eisenberg, 2002). SCP je specifični izraz za mukozni epitel između planocelularnog epitela jednjaka i cilindričnog epitela želuca. Lokalizovan je u najdistalnijem delu DES-a, odnosno regije najvećeg intraluminalnog pritiska, što je neposredno ispod krusa dijafragme (Boyce, 2000).

Premda jednjaku nedostaje omotač izgrađen od seroze, histološka građa odgovara organizaciji tkiva u digestivnom traktu. Sa aspekta histologije jednjak je izgrađen od spoljašnjeg fibroznog sloja (*tunica adventitia*), mišićnog (*tunica muscularis*), submukoznog sloja (*tunica submucosa*) i mukoznog sloja (*tunica mucosa*). Adventicijalni sloj obavija jednjak sa spoljne strane vezujući ga za okolne strukture. Frenoezofagealni ligament je jedini serozni omotač jednjaka koji se nalazi u njegovom abdominalnom delu. Muskulatura jednjaka se sastoji od poprečno-prugastih i glatkih mišićnih vlakana. Proksimalni deo jednjaka u dužini od 2-6 cm (obuhvatajući i regiju GES-a) i mišići koji učestvuju u bukofaringealnoj fazi gutanja, su zapravo poprečno-prugasti mišići. Oko 60 % distalnog dela jednjaka (obuhvatajući i regiju DES-a) gradi

glatka muskulatura sačinjena od longitudinalnog (spoljašnjeg) i cirkularnog (unutrašnjeg) sloja. Oba mišićna sloja imaju skoro istu debljinu koja pojedinačno iznose oko 1.5 mm. Cirkularna vlakna se distalno završavaju odmah ispod regije spoja jednjaka i želuca, dok se longitudinalna vlakna distalno nastavljaju u mišiće želuca. Mukozni sloj jednjaka sačinjava skvamozni epitel koji prelazi u cilindrični počev od iregularne, Z (zupčaste) linije koja se nalazi u regiji EGP-a, što je u stvari mišićni spoj između jednjaka i želuca.

Jednjak je normalno okružen masnim tkivom i ima jasno definisanu spoljašnju ivicu zida, koji je maksimalne debljine 3 mm. Odnosi sa susednim organima sa prednje strane torakalanog jednjaka su sa trahejom, levim glavnim bronhom, desnom pulmonalnom arterijom i perikardom. Sa zadnje strane su duktus toracikus, vena azigos i descendentni segment aorte. Masno tkivo koje okružuje jednjak je predstavljeno tankim slojem koji je najizraženiji u srednjoj trećini, ali se ne mora uočavati između jednjaka i levog glavnog bronha, descendentne aorte, perikarda, leve pretkomore i krusa dijafragme (Sutton, 1993).

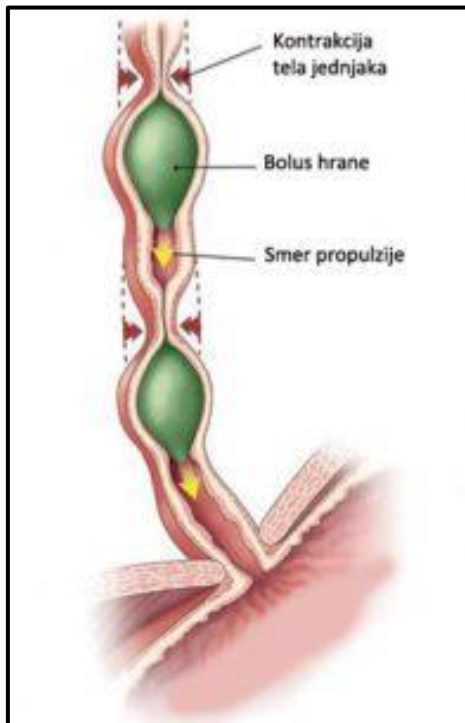
EGP se sastoji od nekoliko specijalizovanih struktura koje su u stalnoj međusobnoj interakciji, a to su:

- Distalni segment jednjaka
- DES (odnosi se na unutrašnji segment sfinktera)
- Kruralna dijafragma (spoljašnji segment sfinktera koji ima efekat “štípanja” pomenute regije stvarajući spoljašnji kontraktilni sfinkterni mehanizam)
- Frenozofagealna membrana koja se nalazi na mestu EGP, mada njen položaj može varirati, iznad ili u visini hijatusa dijafragme
- Kardija želuca

Prevažodna uloga EGP-a kao regije visokog pritiska je u sprečavanju vraćanja želudačnog sadržaja u jednjak, tako što spoj između jednjaka i želuca “drži” stalno zatvorenim, a u isto vreme unetom sadržaju obezbeđuje nesmetan prolaz u distalnom smeru (Boeckxstaens, 2005; Simić, 2007). Mišićni sloj EGP-a je skoro 2-3 puta deblji u poređenju sa oko 2 mm širokim slojem mišića želuca i jednjaka. Za sada najpreciznija definicija tačne lokalizacije EGP-a, ali i najprihvatljivija sa anatomskog stanovništva, odnosi se na spoj cirkularnih mišića jednjaka sa kosim (kaišastim) mišićnim vlaknima

želuca (Peters and DeMeester, 1999). Nakon prolaza jednjaka kroz dijafragmalni otvor, prostire se dalje u dužini od 2 cm pre nego se spoji sa želudačnim fundusom.

Tokom akta kontrakcije tela jednjaka javljaju se tri tipa peristaltičkih talasa. Primarni



Slika 1. Shematski prikaz propulzije bolusa u fiziološkim uslovima

peristaltički talas je izazvan sa samim aktom gutanja, a stvara ga hidrostatski pritisak koji se kreće u rasponu od 30-120 mmHg. Talas počinje u farinksu sa kontrakcijom donjeg mišića konstriktora. Kako se kontrahuje unutrašnji (kružni) mišić i sužava lumen jednjaka, spoljašnji (longitudinalni) sloj se kontrahuje i skraćuje jednjak, “izvlačeći” EGP u toraks. U toku normalnog akta gutanja EG spoj može biti povučeni do 2 cm iznad dijafragmalnog otvora. Primarni peristaltički talas prostire se niz jednjak i sastoji se od talasa relaksacije praćenog laganom kontrakcijom (Slika 1). Ako bolesnik uzme drugi

gutljaj odmah nakon prvog, tada će se brzi talas relaksacije drugog gutljaja preklopiti sa sporim talasom kontrakcije prvog gutljaja. Zato je

potrebno uzimati „singl“ pojedinačne gutljaje. Ovaj talas je najintenzivniji i pokazuje najviše vrednosti amplitude prilikom izvođenja manometrije, a izaziva ga sam akt gutanja koji uslovljava propulziju progutane hrane celom dužinom jednjaka sve do želuca (Eisenberg, 2002). Silazi niz telo jednjaka brzinom 2-4 cm/s i dolazi do regije DES-a za oko 9 sekundi mereno od samog početka gutanja (faringealna faza).

Sekundarni peristaltički talas je iniciran luminalnom distenzijom ili mukoznom iritacijom, a predstavlja važan protektivni mehanizam protiv refluksa HCl-a iz želuca u jednjak. Slabiji su talasi od primarnih, ali takođe imaju ulogu u pasaži bolusa hrane. Njihova geneza nastajanja se razlikuje od nastanka primarnih talasa kontrakcije. Nakon nastanka primarnog talasa, sekundarni nastaju kao odgovor na distenziju zida koja je već nastala pod uticajem primarnog, bilo gde niz celu dužinu tela jednjaka. Nastaju na mestu tačke stimulacije zida jednjaka bolusom i propagiraju se distalno, što znaci da nastaju kaudalnije u odnosu na mesto nastanka primarnog talasa kontrakcije. Takođe, s

obzirom da se propagiraju odmah nakon primarnih, “čiste” jednjak od zaostalih ostataka hrane. Senzorni receptori koji reaguju na stimulus hrane i izazivaju ove dve vrste kontrakcija, se nalaze u mukozi i submukozi jednjaka, ali i u mišićnom sloju, odakle šalju impulse putem aferentnih nervnih vlakana ka jedru vagalnog nerva u produženoj moždini, odakle motorni neuroni šalju impuls do Auerbach-ovog pleksusa zida jednjaka. Uzrok nastanka segmentnih kontrakcija, a ne celokupne kontrakcije u vidu grčenja u istom aktu celog jednjaka kao mišićnog tubusa, obezbeđuje integracija pomenutog nervnog puta i sinaptičkih veza i između vlakana vagusnog nerva i ganglionu u mijenteričkom pleksusu. Ukoliko sfinkter ne funkcioniše, refluks sadržaja može rezultirati aspiracijom, što se dešava najčešće noću i može biti razlog noćnog astmatičnog napada (Sutton, 1993).

Primarni i sekundarni talasi kontrakcije su propulzivni i fiziološki, dok su tercijarni talasi nepropulzivni. Tercijarne kontrakcije su nekoordinisane i neusklađene i pomeraju bolus hrane “gore-dole” kroz jednjak (Eisenberg, 2002). Viđaju se kao naizmenični talasi duž jednjaka u trajanju od nekoliko sekundi, praveći multiple simultane koncentrične prstenove. To su neperistaltičke kontrakcije, nepropulzivne i segmentne, čija funkcija nije najjasnije objašnjena. S početka se smatralo da su patološke po svom nastanku, ali se kasnije ispostavilo da ih mogu imati osobe koje nemaju nikakve kliničke simptome, ali sa većom učestalošću pojavljivanja kod starije populacije kada se takvo stanje naziva brahiezofagus (Eisenberg, 2002). Predstavljaju učestalije talase i najčešće nastaju u donje 2/3 jednjaka koja je prekrivena glatkim mišićem, do visine aortnog dugmeta kao proksimalne tačke. Oboljenja koja uključuju poprečno-prugasti mišić, kao što su oboljenja motornih nerava i mijastenija gravis (MG), će jedino zahvatiti farinks i gornju trećinu jednjaka, a oboljenja glatkog mišića kao što je sklerodermija zahvataju donje 2/3 jednjaka.

Etioopatogeneza

Osnovni uzrok nastanka ahalazije je nepoznat i ostaje područje intenzivnog interesovanja i raznih hipoteza. Jedna od glavih prepreka u otkrivanju tačnog razloga nastanka je činjenica da je ahalazija postepeno, progresivno oboljenje, a da se inicijalni mehanizam u njenom nastanku javlja godinama pre pojave simptoma. Neki od autora navode značaj genetske predispozicije za razvoj ahalazije, ali još ne postoji validan dokaz koji bi to i decidno potvrdio (Santiago, et al, 2007). Ipak, najznačajnija teorija koja je zapravo i najviše prihvaćena govori o važnosti autoimune, inflamatorne reakcije u sklopu oštećenja ćelija mijenteričnog pleksusa, mada se smatra da je najčešći uzrok virusna infekcija koja je najverovatnije zapravo pokretač u razvoju bolesti (Im, et al, 2013).

U nameri da se epidemiološke studije upotpune dokumentovanim istraživanjima u otkrivanjima određenog potencijalnog etioškog faktora, načinjena je epidemiologija imigranata porekla iz južne Azije koji su se doselili u Veliku Britaniju. Nakon 20 godina istraživanja, zaključeno je da nije došlo da značajne promene u frekvenciji javljanja ahalazije, što je opovrglo teoriju bitnog uticaja spoljnjih faktora na nastanak bolesti. Međutim, iz ove studije se razvila pretpostavka da značajan okidač može biti autoimuna geneza što se odnosilo na dijabetes melitus tip 1 (DM 1), hipotireoidizam i Sjögren-ov sindrom (Boeckxstaens, et al, 2014; Smits, et al, 2016). Mogućnost postojanja isključivo autoimmune etiologije ahalazije navelo je naučnike da proučavaju prevalencije svih poznatih autoimunih oboljenja. Na osnovu ovog istraživanja dokazano je da bolesnici sa ahalazijom imaju 5.4 puta veću šansu da obole od DM-a 1, 8.5 od hipotireoidizam, 37 od Sjögren-ovog sindroma, 43 puta od sistemskog lupus erythematosusa (SLE) i čak neverovatnih 259 puta od uveitis-a. Ovo je ukazalo na značajnu povezanost ahalazije i autoimunih procesa, ali su dalja istraživanja neophodna kako bi eventualno jasno svrstala ahalaziju u autoimunu grupu bolesti (Booy, et al, 2012).

Prvi opisan etiološki faktor sa aspekta inflamatornih procesa, je herpes simplex virus (HSV-1), zatim genetska pa autoimuna oboljenja (Park and Vaezi, 2005; Marlais, et al, 2011). Udruženost faktora spoljašnje sredine i bioloških faktora koji oštećuju neurone u sklopu neurodegenerativnih obojenja, kao što su Alchajmer-ova bolest,

multipla skleroza (MS) i oboljenja motornih neurona, opisana su u pojedinim publikacijama (Shirani and Tremlett, 2010; Malek, et al, 2014; Norton, et al, 2014; Kim, et al, 2014, Calixto and Anaya, 2014). S obzirom da se bolest javlja kod starije populacije (Forssell, et al, 2013a), sa sigurnošću se može tvrditi da značajnu ulogu u nastanku i razvoju ahalazije imaju stil i način života, uključujući nastanak refluksne inflamatorne bolesti jednjaka i Barrett-ove metaplazije (Forssell, et al, 2013b). Uticaj HSV-1 na razvoj bolesti potvrdila je još jedna studija kod bolesnika sa ahalazijom nižeg socio-ekonomskog statusa što se objašnjava povećanim rizikom za razvoj infekcija GI trakta (Esteban-Vasallo, et al, 2014). Ipak i pored argumenata koji ukazuju na infektivnu etiologiju, glavni argument protiv ovakvog stava se nalazi u činjenici da nije uspelo da se na mikroskopskom nivou dokaže postojanje infektivnog agensa u uzorcima tkiva mišića bolesnika obolelih od ahalazije (Birgisson S, et al, 1997).

Da bismo bolje razumeli genetsko-imunološke procese u sklopu razvoja ahalazije, potrebno je podsetiti su porodice gena koja kontroliše glavni deo imunog sistema organizma locirane na površini humanih ćelija svih kičmenjaka, a koje su jedinstvene za svaku jedinku. Reč je o glavnom kompleksu histokompatibilnosti (MHC) ili Humanom Leukocitnom Antigenu (HLA) koji posreduje u interakcijama leukocita koje su osnova imuniteta, a zajedno sa leukocitima i ostalim ćelijama krvne loze čine imuni sistem organizma. Na osnovu njih svako telo može razlikovati sopstvene od stranih supstanci bazirano na memorijskoj sposobnosti. Inflamatornim odgovorom mijenteričkog plexusa jednjaka uglavnom dominiraju T-limfociti, kao i veća učestalost klase II HLA sistema za koje je poznato da su povezani sa autoimunim poremećajima (Moses, et al, 2003).

Kod ahalazije neuroni mijenteričkog plexusa su ili oštećeni ili nedostaju, a uzrokovano je hroničnom inflamacijom nervnih ćelija odnosno ganglionitisom usled infiltracije citotoksičnih limfocita preko svojih aktivacionih markera inflamacije i aktivacijom sistema komplementa i inflamatorne reakcije (Mittal and Balaban, 1997; Storch. et al, 2002; Villanacci, et al, 2010; Boeckxstaens, et al, 2014). U ovome se ogleda velika povezanost nastanka ahalazije i inflamatornih promena. HSV-1 je neurotropni virus sa predilekcijom za skvamozni epitel, što opet potvrđuje teoriju virusne geneze za nastanak i razvoj ahalazije. Ali, HSV-1 se može naći i kod osoba koje ne razviju ahalaziju tokom svog života, što je istraživače navelo na pretpostavku da je

prisustvo ovog virusa samo okidač i/ili pokretač lanca imunoloških reakcija u imunom odgovoru kod genetski podobnih individua (Mittal and Balaban, 1997; Boeckxstaens, et al, 2014). Usled hronične intraluminalne staze nesvarene hrane, dolazi do hiperplazije bazalnih ćelija sa posledičnom hiperplastičnom reakcijom sluzokože što dovodi do inflamatornog procesa hroničnog karaktera, a hronična inflamacija može uticati na povećan rizik od nastanka planocelularnog karcinoma jednjaka (Richter, 2004; Kjelin, 2005).

Porodično pojavljivanje ahalazije je veoma retko dokumentovano, ali se danas smatra da je od velikog značaja da se intenzivno radi na velikim studijama genomskih ispitivanja (Hejazi, et al, 2009; Chuah, et al, 2012; Boeckxstaens, et al, 2014). Jedno od objašnjenja moglo bi biti predikcija neurotropnih virusa na skvamozni epitel jednjaka i afekcija mijenteričnog plesusa (Murray, et al, 1997; Kim, et al, 2014). Pojava ahalazije među članovima porodice je ukazala na mogućnost da je ahalazija nasledno oboljenje. Danas se smatra da 1 do 2 % bolesnika sa ahalazijom ima familijarnu genezu. Način nasleđivanja je najverovatnije autozomno recesivan, ali je ulogu naslednog faktora teško proceniti zbog malog broja sprovedenih studija (Richter, 2004).

Patofiziologija

Gastrointestinalni trakt ima svoj sopstveni nervni sistem koji se naziva enterički i koji je lokalizovan u zidu creva, počev od jednjaka kao najproksimalnijeg organa GI trakta, pa sve do anusa. Značajnost ovog sistema u kontroli GI funkcija se potkrepljuje činjenicom da ovaj sistem sačinjava više od 100 miliona neurona, što je približno jednako broju neurona u kičmenoj moždini (Guyton, 1999). Enterički nervni sistem se sastoji od dva nervna spleta od kojih je jedan spoljašnji, lokalizovan između longitudinalnih i cirkularnih mišićnih vlakana i naziva se mijenterički ili Auerbach-ov pleksus, a drugi je unutrašnji lokalizovan u submukozi jednjaka i naziva se submukozni ili Mejsner-ovpleksus (Guyton, 1999). Spoljašnji nervni splet kontroliše motilitet GI trakta, dok unutrašnji učestvuje u kontroli GI sekrecije i lokalnom protoku krvi u zidu jednjaka. Premda enterički nervni system može samostalno da funkcioniše nezavisno od spoljašnjih nerava, stimulacija autonomnog nervnog sistema (ANS) koga čine parasimpatikus i simpatikus, može da dovede do aktivacije ili inhibicije GI funkcija (Lieberman-Maffert, 1979).

Mijenterički pleksus sačinjava veliki broj lančano povezanih interneurona koji su na međusobnoj udaljenosti svega od nekoliko milimetara paralelnog pravca pružanja (između longitudinalnog i cirkularnog sloja). Između paralelno postavljenih interneurona postoje posebni nervni lanci u vidu spone između njih, povezujući jedan lanac sa drugim. Pored tih veza, posebni neuroni vrše konekciju i sa submukoznim pleksusom. Kada dođe do stimulacije mijenteričkog pleksusa, njegove glavne uloge se ogledaju u porastu ili povećanju toničke kontrakcije zida, intenziteta ritmičkih kontrakcija, učestalosti kontrakcija i brzine sprovođenja talasa ekscitacije, uz brže kretanje peristaltičkog talasa (Guyton, 1999).

Iz navedenih funkcija može se zaključiti da je mijenterički pleksus kompletno ekscitatorni. Međutim, to nije tačno jer sadrži izvestan broj inhibitornih neurona koji vrše sintezu inhibitornih neuro-transmitera na svojim nervnim završecima, kao što su vazoaktivni intestinalni polipeptid (VIP) i azot-monoksid (NO). Nastali inhibitorni signali su odgovorni za inhibiciju mišića kontrahovanih GI sfinktera koji otežavaju propulziju unetog sadržaja hrane između susednih segmenata GI trakta (npr. pilorični ili sfinkter ileocekalne valvule)

Parasimpatička inervacija kranijalnog dela GI trakta potiče od X kranijalnog nerva, n. vagus-a. U mijenteričkom pleksusu se nalaze postganglijska vlakna parasimpatičkog nervnog sistema čija je stimulacija odgovorna za opšti porast aktivnosti celokupnog enteričkog sistema neurona. Dalje, to povećava aktivnost većine GI funkcija, ali ne i svih, ukazujući da neki od enteričkih neurona pokazuje i inhibitorne funkcije.

Simpatička inervacija kranijalnog dela GI trakta potiče od vlakana ANS-a kičmene moždine koja su lokalizovana između torakalnog petog (Th5) i lumbalnog drugog segmenta (L2), a luče noradrenalin (NorA) na svojim nervnim završecima. Kada preganglijska vlakna simpatičkog ANS-a, koja inervišu GI trakt napuste kičmenu moždinu, ulaze u simpatički lanac a zatim u periferne ganglione simpatikusa. U tim celijačnim ganglionima je smeštena većina postganglijskih neurona čija se vlakna šire duž pravca pružanja vaskularnih elemenata do odgovarajućih delova GI trakta, a završavaju se u neuronima enteričkog nervnog sistema. Simpatički ANS ravnomerno inerviše sve delove GI sistema, za razliku od parasimpatičkog ANS koji pretežno inerviše oralni i analni segment.

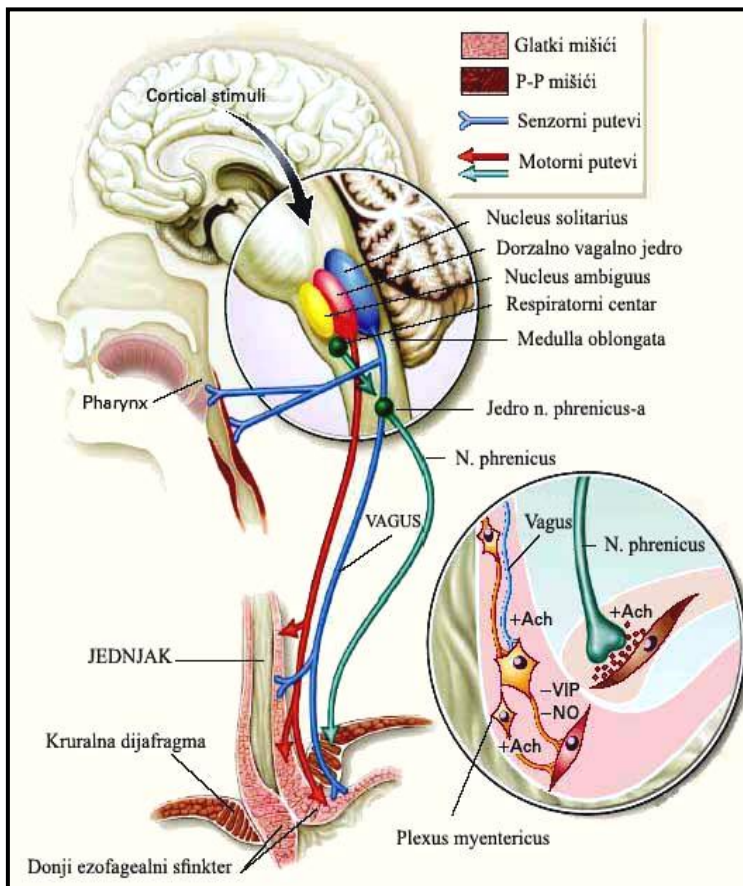
Zaključno i uopšteno govoreći, stimulacija simpatikusa inhibira aktivnost GI trakta izazivajući efekte koji su u osnovi suprotni onima koje izaziva parasimpatikus, a te efekte postiže na dva načina (Slika 2):

- Direktnim dejstvom NorA u sklopu inhibicije glatkih mišića (osim muskularis mukoze koju ekscitira), u manjoj meri
- Inhibitornim dejstvom NorA na neurone enteričkog pleksusa, u većoj meri.

Zbog prethodno nevedenih činjenica, jaka stimulacija simpatičkog ANS, može apsolutno da blokira kretanje hrane kroz GI trakt.

Iz GI trakta polazi veliki broj aferentnih nervnih vlakana, a tela nekih od njih su smeštena u samom enteričkom pleksusu. Ovi nervi se mogu stimulisati bilo iritacijom zida GI sistema, snažnom dilatacijom lumena ili usled prisustva specifičnih hemijskih supstanci. Zavisno od uslova, signali koji se prenose ovim nervima, mogu izazvati ekscitaciju ili inhibiciju motiliteta segmenta GI sistema ili njegove sekrecije (Guyton, 1999).

Kod bolesnika sa ahalazijom postoje patološke promene u mijenteričkom pleksusu jednjaka, u vidu gubitka ili oštećenja ganglijskih ćelija praćenih inflamatornom reakcijom. Rezultat ovih promena predstavlja selektivni gubitak ili degeneraciju postganglijskih inhibitornih neurona simpatičkih vlakana koja sadrže već navedene inhibitorne neurotransmitere (Mittal and Bhalla, 2004) koji su odgovorni za



Slika 2. Shematski prikaz neuralnih puteva od mozga do regije DES-a

inhibiciju kontrakcije mišića DES-a (Richards and Sugarbaker, 1995; Kahrilas and Lee, 2005). Postganglijski ekscitatorni neuroni parasimpatikusa koji luče Ach ostaju očuvani, što dovodi do posledične neusklađenosti između ekscitatornih i inhibitornih neurona, a shodno tome nastaje sve izraženija kontrakcija mišića DES-a (Mittal and Balaban, 1997; Boeckxstaens, 2005).

Kako je process degeneracije ćelija u

početku bio lokalizovan samo u regiji sfinktera, sa napredovanjem bolesti process oštećenja se širi proksimalno zahvatajući celu dužinu tela jednjaka. Posledično dolazi do fibroze zahvaćenog segmenta jednjaka koja izaziva gubitak intermuskularnih veza (St Peter and Swain, 2003). Oštećeni ganglioni mogu da sadrže intracitoplazmatski hijalin ili sferične eozinofilne inkluzije (Lewy-jeva telašca) koje se viđaju u mozgu kod bolesnika sa parkinsonizmom, kao i u degenerativno izmenjenim ganglionarnim ćelijama jednjaka pojedinih bolesnika koji imaju Parkinson-ovu bolest sa simptomima disfagije (Simić, 2007). NA ovaj način nastaje i retrogradna degeneracija aksona i perikariona u mozgu. Uporedo sa destrukcijom ganglion ćelija mijenteričkog pleksusa,

dolazi do smanjenja broja nervnih vlakana u samom zidu jednjaka. Stepem gubitka broja nervnih vlakana uglavnom je povezan sa dužinom trajanja same bolesti, tako da ganglionske ćelije praktično ne postoje kod bolesnika kod kojih simptomi ahalazije traju duže od 10 godina (Nguyen and Holloway, 2005).

Nemogućnost adekvatne relaksacije DES-a dovodi do funkcionalne opstrukcije u pasaži bolusa hrane kroz telo jednjaka, koja postoji sve dok hidrostatski pritisak staznog sadržaja nesvarene hrane ne prevaziđe pritisak koji stvaraju mišići DES-a (Park and Vaezi, 2005). U suprotnom, peristaltički talas se ne razvija i ne dolazi do relaksacije donjeg sfinktera. Gubitkom inhibitornih nervnih impulsa kod bolesnika sa ahalazijom koji održavaju tonus sfinktera u mirovanju, opuštanje DES-a je nepotpuno tokom akta gutanja, proksimalna dilatacija jednjaka nastaje postepeno.

Sumirajući, možemo konstatovati da postoje tri važne neuroanatomske promene kod bolesnika sa ahalazijom: gubitak ganglionskih ćelija mijenteričkog plexusa, degeneracija vagusnog nerva i kvalitativne i kvantitativne promene u dorzalnem motornom nukleusu (DMN) vagusa (Richter, 2004). Promene u DMN-u vagusa su sekundarne, a glavna fiziološka funkcija njihovih eferentnih vlakana je inhibicija i modulacija peristaltike jednjaka i relaksacija DES-a kao odgovor na akt gutanja. Ostale sekundarne promene koje nastaju u sklopu neuroanatomskih promena ogledaju se u abnormalnosti glatkih mišića što se dominantno uočava u muskularis propriji, posebno u cirkularnom sloju.

Postoje i dve specifične forme poremećaja motiliteta koja često prave dijagnostičku dilemu, vigorozna ahalazija i difuzni spazam jednjaka (DSJ). Vigorozna ahalazija je prvi put opisana 1957.godine kao podtip ahalazije sa većim amplitudama kontraktilne aktivnosti (>37 mm Hg), minimalnom dilatacijom tela jednjaka, značajnim tercijarnim kontrakcijama, ali sa učestalijim javljanjem retrosternalnog bola, a sa podjednakom učestalosti među polovima (Camacho-Lobato, et al, 2001). Nekada se ahalazija tip 3 nazivala vigoroznom sa karakterističnom formom intermitentnih, abnormalnih kontrakcija tela jednjaka visoke amplitude, istovremeno sa neperistaltičkim kontrakcijama (Richter, 2001). Ovi bolesnici mogu biti asimptomatski, mogu imati bolove u grudima ili disfagiju. Klasično se manifestuje tokom izvođenja barijumske ezofagografije, sa povremenim odsustvom peristaltičkog talasasa „lumen

oblitešišucom“ neperistaltičkom kontrakcijom, stvarajući svojstven izgled spirale (Chen, et al, 1989).

Za razliku od idiopatske forme ahalazije, difuzni spazam jednjaka (DSJ) predstavlja primarni poremećaj peristaltike tela jednjaka sa manjim stepenom disfagije, učestalijim retrosternalnim bolovima i sa incidencom javljanja oko 5 puta manjom od ahalazije. Bolesnici sa ovim porećajem mogu ali i ne moraju imati hiperkontraktilnu regiju DES-a, ali uz pomoć manometrijske metode lako se može doći do zaključka, odnosno mora se isključiti ahalazija koja uvek ima hiperkontraktilnu regiju DES-a, što može dovesti do dijagnostičke dileme. (Tutuian, et al, 2006). DSJ obuhvata kliničku trijadu koju čine izražene nekoordinisane, multiple kontrakcije jednjaka, bol iza grudne kosti i povećan pritisak u lumenu jednjaka (Eisenberg, 2002). Ove nepropluzivne kontrakcije brzo nastaju i brzo nestaju, pojavljujući se jedna odmah iza druge počevši od kranijalno ka kaudalno, dajući sliku kao da se sve pojavljuju u istom aktu nalik simultanim kontrakcijama. Radiografski ovaj tip kontrakcija ima prezentaciju prstenastih uvlačenja zida tela jednjaka nejednake širine i dubine duž distalne 2/3 jednjaka. Uobičajeno je da bolesnici ne navode sve simptome, dok je najupečatljiviji bol iza grudne kosti koji je intermitentan, a bolesnici ga opisiju kao vrlo intenzivan po tipu anginoznog. Izražne kontrakcije mogu nastati posle unosa hrane, ali neretko nastaju u miru i tokom noći, pa bolesnike bude iz sna. Na radiografskom prikazu talas kontrakcija se prostire proksimalno od nivoa luka aorte, a u distalne 2/3 tela jednjaka se uočavaju tercijarne kontrakcije koje su visoke amplitude, dužine trajanja i učestalosti.

Kod bolesnika sa ahalazijom primarne promene nastaju u distalom delu jednjaku, dok sekundarne promene zahvataju ekstraesofagealne organe, kao što su srce i pluća, ili čak mogu dovesti do razvoja karcinoma na terenu hroničnih inflamatornih promena. Rekurentne epizode aspiracione pnemonije mogu komplikovati ahalaziju i pospešiti razvoj bronhiektazija, plućnog apscesa ili empijema. Sa trajanjem i napredovanjem procesa, aspiracija može uzrokovati plućnu fibrozu bazalno, a produžena stagnacija hrane ezofagitis sa povećanim rizikom za nastanak skvamocelularnog karcinoma. Ako krikofaringealni mišić prevenira regurgitaciju, dilatacija jednjaka može komprimovati i suziti lumen traheje što dovodi do nastanka stridora. Zbog aspiracije nesvarenog sadržaja, pneumonija često postaje hroničnog karaktera i intersticijalnog tipa, sa intermitentnim akutizacijama upalnog procesa. Retka,

ali ipak moguća komplikacija, je akutni respiratorni distres sindrom (ARDS) koji je uzrokovan progresivnom distenzijom lumena jednjaka i njegovim pomeranjem u desnu stranu, angulacijama i kompresivnim efektom na traheju (Eisenberg, 2002). Masivna dilatacija može rezultovati smrću bolesnika sa asfiksijom.

Megaezofagus se razvija u 10 % neadekvatno tretiranih bolesnika koji čak mogu završiti sa ezofagektomijom (O'Neill, et al, 2013). Kod megaezofagusa uočava se lumen jednjaka koji je enormno proširen, izdužen i tortuozan što se opisuje kao oblik latiničnog slova „S“, odnosno kao sigmoidna prezentacija tela jednjaka (Neyaz, et al, 2013). Vretenasto ili konično suženje lumena se ovde održava u regiji EG prelaza, jasnih kontura koje su oštre i glatke, a reljef sluznice je očuvan. U uznapredovalim slučajevima peristaltike nema. Na radiografskom prikazu grudnog koša, uočava se proširena senka medijastinuma sa nesvarenim sadržajem hrane i salive u jednjaku i formiranjem aero-fluidnog nivoa.

Premda mnogobrojne studije ukazuju povezanost ahalazije i skvamocelularnog karcinoma jednjaka, ne postoje epidemiološke studije koje sa sigurnošću procenjuju rizik za nastanak adeno ili skvamocelularnog karcinoma kod bolesnika sa ahalazijom (Zendejdel, et al, 2011). Prvi korak metaplastičnog procesa EGP-a najverovatnije počinje konverzijom planocelularnog epitela distalnog dela jednjaka u cilindričan (Csendes, et al, 1993; Ober, et al. 1997). Ovakva transformacija nastaje kao odgovor na hronične inflamatorne promene distalnog dela tela jednjaka uzrokovanu ponavljanjem epizodama regurgitacije sadržaja u oralnom smeru kao i stagnacijom hrane koja nije u mogućnosti da propasira EGP usled konstantne kontrakcije donjeg sfinktera (Fletcher, et al, 2001). Smatra se da prevalenca nastanka karcinoma kod bolesnika sa ahalazijom iznosi čak i do 3 %, što odgovara 50 puta većem riziku od razvoja karcinoma u opštoj populaciji (Dunaway and Wong, 2001; Streitz, et al, 2005).

Iako etiologija ahalazije nije poznata, pojedina oboljenja mogu uzrokovati poremećaje slične ili identične onim kod ahalazije. Ovakva stanja se nazivaju sekundarna ahalazija ili pseudoahalazija. Ovo su grupe oboljenja koja mogu dati kliničku sliku ahalazije ali se u osnovi najčešće nalaze maligna oboljenja. Brza pojava izraženih simptoma disfagije (<3 meseca), uznapredovale godine (>50 godina), ili značajan gubitak telesne težine (>10 kg), treba da pobude sumnju na pseudoahalaziju, najčešće kao posledicu malignog tumora. Pseudoahalazija čini čak 2-4 % svih slučajeva

obolelih od ahalazije sa sličnom kliničkom manifestacijom kod obe forme (Herbella, et al, 2008; Pinazo, et al, 2010). Smatra se da se na 160 bolesnika sa ahalazijom javlja 6 bolesnika sa malignitetima, od kojih čak 5 u osnovi ima karcinom kardije odnosno proksimalnog dela želuca. Pored karcinoma želuca, drugi tumori koji mogu dovesti do pseudoahalazije su karcinomi jednjaka, pankreasa ali i reetroperitoenalni sarkomi limfomi. Osim toga, sporadični slučajevi pseudoahalazije u sklopu paraneoplastičnog sindroma, opisani su kod bolesnika koji imaju mikrocelularni karcinomom pluća kod kojih su detektovana humana At (Hejazi, et al, 2009). Ahalazija se može javiti i u sklopu Allgrove-ovog sindroma (poznatiji kao “trostruki A” sindrom: alakrimija, ahalazija i adrenokortikotropna deficijencija hormona) kao autozomno recesivno kongenitalno oboljenje, Down-ovog sindroma i kod familijarne visceralne neutropatije (Gockel, et al, 2010; Mittal and Balaban, 1997).

Simptomatologija

Ranije se smatralo da se većina bolesnika sa funkcionalnim oboljenjima jednjaka može dijagnostifikovati samo na osnovu simptomatologije. Premda adekvatna anamneza i danas predstavlja osnovu tačne i precizne dijagnostike, simptomi kao inicijani oblik dijagnostičog modaliteta pregleda funkcionalnih oboljenja EGP-a, imaju nisku senzitivnost i specifičnost. Prema tome, krajnja dijagnoza se mora bazirati na pažljivim anatomskim i fiziloškim studijama (Simić i Skrobić, 2015).

Simptomi koji se javljaju kod bolesnika sa insuficijentnim EGP-om kao što su gorušica, regurgitacija i retrosternalni bol su često nespecifični jer se sreću i u drugim oboljenjima koja ne zahvataju samo jednjak. Navedeni simptomi su često bez evidentnih anatomskih poremećaja. Korišćenjem samo simptomatologije u dijagnostičkom smislu, dobijene iz anamnestičkih podataka bolesnika, čak iako su simptomi izraženi, neretko mogu navesti ordinirajućeg lekara na pogrešnu dijagnozu u zaključivanju.

Najučestaliji simptom kod bolesnika sa ahalazijom je disfagija sa javljanjem u više od 90 % obolelih, bilo da li je u pitanju solidna ili tečna hrana, regurgitacija koja se javlja kod 76–91 % bolesnika, bol iza grudne kosti (25–64 %), respiratorne komplikacije kao što su noćni kašalj (u 30 % obolelih) i aspiracija nesvarenog sadržaja (u 8 % obolelih), dok se gubitak na telesnoj masi zapaža kod 35–91 % bolesnika (Vantrappen, et al, 1971; Eckardt, et al, 1999; Boeckxstaens, et al, 2014). S obzirom da simptomi ahalazije nisu specifični odnosno patognomonični, to opravdava detaljnu strukturalnu i funkcionalnu dijagnostiku ove bolesti (Vantrappen, et al, 1971; Eckardt, 2001).

Disfagija

Disfagija ili otežano gutanje predstavlja kardinalni symptom kod bolesnika sa ahalazijom ali nije patognomoničan, tako da je neophodno sa sigurnošću isključiti ostale bolesti koje takođe dovode do otežanog gutanja. Disfagija je klinički simptom kod većine oboljenja jednjaka, nezavisno da li se radi o benignoj ili malignoj bolesti, koji je veoma specifičan za svakog pojedinačnog bolesnika jer uzroci disfagije mogu nastati iz više razloga. Disfagija se može javiti pri uzimanju čvrste ili tečne hrane ili kao kombinacija ove dve. Etiološki faktori koji dovode do disfagije se dele u dve grupe:

strukturne lezije i funkcionalni poremećaji. Strukturne lezije mogu biti benigne u svom nastanku, u šta spadaju polipi, fibrozni prstenovi tzv. "ring" ili "web" i strikture, ali i maligne po svom poreklu gde spadaju karcinomi i limfomi. Neuromišićne bolesti takođe mogu biti razlog otežanog gutanja, uključujući cerebrovaskularne bolesti, amiotrofičnu lateralnu sklerozu (ALS), Parkinson-ovu bolest, MS i MG. (Mikaeli, et al, 2006; Ponce, et al, 2011; O'Neill, et al, 2013).

Osnovna simptomatologija ahalazije je dugotrajno otežano gutanje. Pacijenti često imaju osećaj da im se progutana hrana ili tečnost zadržava iza grudne kosti. Simptomi u svom početku mogu biti suptilni i nespecifični, ali se oni postepeno i tokom vremena sve više pogoršavaju. U oko 25 % bolesnika javlja se specifičan tip otežanog gutanja koji se naziva paradoksalna disfagija kada bolesnici osećaju da im više zastaje tečna nego čvrsta hrana. U većini studija je pokazano da je disfagija dominantan simptom sa jednakim javljanjem kod oba pola i tendencijom pogoršanja i progresijom tokom vremena, ali i u stresnim situacijama. Većina bolesnika, na žalost, ne traži pomoć lekara godinama sve dok simptomi ne postanu jako izraženi. Prosečno trajanje simptoma pre postavljanja dijagnoze ahalazije iznosi oko 2 godine. Razlog za ovako kasno dijagnostikovanje bolesnika sa ahalazijom najčešće je neadekvatno prepoznavanje kliničkih simptoma, tako da mnogi bolesnici u početku budu lečeni zbog drugih oboljenja, najčešće gastroezofagealne refluksne bolesti.

Regurgitacija

Regurgitacija je drugi po učestalosti symptom kod bolesnika sa ahalazijom, i često može da navede na pogrešnu dijagnozu gastro-ezofagealne refluksne bolesti (GERB). Osetljivost jednjaka na hlorovodničnu kiselinu (HCl) je čest posrednik u nastanku ahalazije, mada senzitivnost jednjaka na kiselinu nije dovoljno ispitana. Vraćanje nesvarenog sadržaja u aboralnom smeru sa HCl-om se javlja obično kod bolesnika kod kojih postoji skoro kompletna nefunkcionalnost jednog ili oba ezofagealna sfinktera. Intenzitet regurgitacije se tipično pojačava savijanjem tela, napinjanjem abdomena kao i posle jela. Dokazano je da približno 38 % bolesnika sa ahalazijom ima simptome regurgitacije i oseća izraženu gorušicu prevashodno kao posledicu fermentacije hrane u distalnom jednjaku. Poređenjem nakon ambulatnog pH-

monitoringa, utvrđeno je da je osetljivost na HCl bila niža kod bolesnika sa ahalazijom nego kod bolesnika sa dijagnostikovanom GERB-om (Ponce, et al, 2011).

Bol iza grudne kosti

Mehanizam kojim nastaje bol iza grudne kosti nekardijalnog porekla kod bolesnika sa ahalazijom i dalje nije potpuno razjašnjen. Moguće objašnjenje se odnosi na veoma česte kontrakcije tela jednjaka koje su visoke amplitude a koje mogu da provociraju mehanoreceptore zida jednjaka koji su odgovorni za nastanak bolnih senzacija (Sanderson, et al, 1967; Benjamin, et al, 1979). Međutim, ova teorija ima svoje nedostatke. Na prvom mestu jer postoji nezadovoljavajuća korelacija prevalencije retrosternalnog bola i stepena razvoja ahalazije (Todorczuk, et al, 1991). Drugo, većinu bolnih epizoda koje bolesnik navodi, ne prate značajne alteracije u visini amplitudnog odgovora jednjaka (Peters, et al, 1988). I treće, nestanak tako intenzivnih kontrakcija jednjaka nije uvek u korelaciji sa nestankom retrosternalnog bola (Peters, et al, 1988). Bol iza grudne kosti se najčešće javlja kod ahalazije tipa 3, o kojoj će kasnije biti reči, a u odnosu na pol nešto češće se javlja kod ženske populacije i kod osoba muškog pola koji imaju više od 50 godina života, ali se ne dovodi u vezu sa dužinom trajanja simptoma (Rosen, et al, 2007; Rohof, et al, 2013).

Eksteraezofagelna simptomatologija

Gastrointestinalni simptomi kod bolesnika sa ahalazijom se nazivaju primarnim i češće se javljaju od sekundarnih u koje spadaju respiratorni simptomi (Parshad, et al, 2012). Najčešći respiratorni simptomi koji se javljaju u 30-50 % bolesnika su kašalj, aspiracija i “zviždanje” u grudnom košu (Sinan, et al, 2011; Parshad, et al, 2012; Makharia, et al, 2012). Kašalj je veoma čest kod bolesnika sa ahalazijom posebno kod mlađe populacije i oni koji anamnestički navode da osećaju simptome u kratkom vremenskom periodu (Perretta, et al, 2003). Javljaju se podjednako u oba pola sa jednakom učestalosti i u pedijatrijskoj populaciji i kod odraslih osoba (Beck and Sharp, 2011). Od značaja je pomenuti regiju GES-a koji je važna za očuvanje normalnog refleksa podrigivanja kod zdravih individua. U incipijentnim fazama dilatacije jednjaka kada je lumen jednjaka uredan ili tek počinje da se širi, refleks je i dalje očuvan, ali sa napredovanjem stepena dilatacije jednjaka dolazi do slabljenja mišića gornjeg konstriktora što je suprotno donjem sfinkteru koji je u hiperkontraktilnom habitusu.

Tada gornji sfinkter postaje “otvoreniji” što omogućava prelivanje sadržaja u disajne puteve i iritaciju laringealnih struktura.

Simptomatološki upitnici

Kako su disfagija, regurgitacija i bol iza grudne kosti prilikom akta gutanja tri glavna simptoma kod bolesnika sa ahalazijom, koja se deskriptivno opisuju, bila je potrebna numerička kvantifikacija navedenih simptoma, radi eventualne procene težine oboljenja.

Eckardt-ov sistem gradiranja kvantitativne procene vrednosti simptomatološkog upitnika (Eckardt-ov simptom skor, ESS) je najčešće primenjivan upitnik u evaluaciju intenziteta simptoma, stadijuma i efikasnosti primenjene terapije (Gockel and Junginger, 2007). Treba znati da pojava simptoma i njihov intenzitet, ne koreliraju uvek sa nalazima manometrije, stepenom dilatacije tela jednjaka niti prognozom bolesti (Laurino-Neto, et al 2018). “Self-reported” definisanje intenziteta simptoma je obično najznačajniji dijagnostički postupak koji je merodavan za procenu uspešnosti terapije i stoga najčešće primenjivan u kliničkim istraživanjima ahalazije (Boeckxstaens, et al 2011, O’Neill, et al 2013, Borges, et al 2014, Persson, et al 2015).

ESS je zlatni standard za samostalnu procenu subjektivnih tegoba tj. simptoma svakog individualnog bolesnika sa ahalazijom. Ovaj sistem bodovanja ima veoma širok opseg i mogućnost samoanaliziranja subjektivnog osećaja, a samim tim je i najviše korišćen sistem bodovanja u ovoj oblasti kliničke prakse (Gockel et Junginger, 2007). Prvi upitnik datira iz 1992. godine u kojem su ponuđeni atributivni odgovori u odnosu na navedene simptome: nikada, povremeno, dnevno ili sa svakim obrokom, sa sumiranim zbirom ili simptom skorom po svakoj varijabli između 0 do 3 (Eckardt, et al, 1992). SS kod asimptomatskih bolesnika je nula dok najveći zbir može iznositi 12. U odnosu na sumu, a u korelaciji sa kliničkom slikom svakog bolesnika, dobijaju se klinički stadijumi koji ukazuju na težinu i razvoj bolesti. S toga se bolesnici mogu deliti u četiri klinička stadijuma (0-3):

- 0. stadijum sa simptom skorom od 0-1
- 1. stadijum sa simptom skorom od 2-3
- 2. stadijum sa simptom skorom od 4-6
- 3. stadijum sa simptom skorom većim od 6

U postoperativnom praćenju bolesnika ESS koji iznosi 3 ili je veći od 3 na numeričkoj skali ukazivao bi na „visoku postoperativnu vrednost“ što bi dalje navodilo na neophodnost daljeg lečenja (Eckardt, 2001; Krill, et al, 2016). Prva procena u postoperativom periodu se odnosi na procenu terapijskog uspeha odnosno na smanjenje subjektivnog osećaja simptoma, u prvoj godini nakon izvedene operacije (Moonen, et al 2016), što je ujedno značilo da postoji dobar klinički odgovor (Vaezi, et al, 1999). Druga procena uspešnosti uključivala bi visok pritisak u regiji DES-a, praćenje brzine pražnjenja jednjaka, brzinu razvoja komplikacija kroz vreme i eventualnu potrebu za reoperacijom (Moonen, et al 2016).

Proširena verzija simpotmatološkog upitnika za ahalaziju je Vaezi-jev SS, odnosno modifikovani ESS sa maksimalnim zbirom od 15, je novijeg datuma i datira iz 1999. godine, a takođe se odnosi na ista 3 osnovna simptoma (disfagija, regurgitacija i bol pri gutanju), ali sa po dve deskriptivne varijable više u odnosu na bazični SS, po sledećem principu: jednom mesečno ili ređe (1 bod), jednom nedeljno ili 3-4 puta mesečno (2 boda), 2-4 puta nedeljno (3 boda), jednom dnevno (4 boda), nekoliko puta dnevno (5 bodova), bez simptoma (0 bodova) (Vaezi, et al, 1999).

Postoje i drugi kvantifikovani SS koji se koriste kao što su “Vantrappen Dysphagia Score” i “Watson dysphagia score” (Novais et Lennee 2010; Borges, et al 2014, Persson, et al 2015; Chrystoja, et al 2016). Najčešći i najpraktičniji je i dalje ESS koji danas ima veoma široku primenu u kliničkoj i istraživačkoj lekarskoj praksi (Eckardt, et al 1992; Gockel, et Jungiger 2007, Novais, et Lennee 2010; Rohof, et al 2013; Borges, et al 2014; Persson, et al 2015, Chrystoja, et al 2016). U više studija je dokazano da je ESS zadovoljavajuća mera za procenu težinu simptoma kod bolesnika sa ahalazijom u proceni disfagije i regurgitacije, sa aspekta pouzdanosti i validnosti, ali sa naglaskom da postoji i očigledna slabost ovog simptom testa koja se nalazi u neadekvatnosti procene retrosternalnog bola koji se smatra heterogenim po svom poreklu, a shodno tome ne korelira sa stepenom propuštanja sadržaja iz jednjaka u želudac (Haft, et al 2018; Haft, et al 2018) .

Važno je istaći, i treba imati na umu, da se ESS odnosi na uspešnost terapije sa subjektivnog aspekta što ne mora ukazivati ujedno i na funkcionalno poboljšanje, koje se procenjuje vizualizacionim posmatranjem usporene pasaže ili staze sadržaja nesvarene hrane u lumenu tela jednjaka, što zapravo i nema značajnu korelaciju (Rohof,

et al 2013). To znači da neki bolesnici i ako imaju ESS manji od 3 u postoperativnom periodu praćenja, ipak imaju stazu sadržaja pri izvođenju radiološkog pregleda upotrebom barijumskog kontrastnog sredstva.

Dijagnostika

Sprovođenje adekvatnih dijagnostičkih postupaka kod bolesnika sa funkcionalnim oboljenjima EGP-a i pre svega ahalazije od izuzetnog je značaja, jer se na osnovu ovih nalaza donosi odluka o daljem vidu adekvatnog lečenja. Sprovođenje objektivne i precizne dijagnostike, koja omogućava pojašnjenje fizioloških uzroka bolesti, predstavlja imperativ pre započinjanja lečenja, a neophodna je iz sledećih razloga: 1) razumevanja patofiziologije oboljenja, 2) potvrde dijagnoze, 3) adekvatnog izbora načina lečenja i same hirurške procedure, 4) izbegavanja eventualnih intraoperativnih i postoperativnih komplikacija i 5) objektivne procene lečenja (Mason, et al 1993). Sve dijagnostičke procedure kod bolesnika sa ahalazijom se mogu klasifikovati kao strukturalne i funkcionalne. Dok barijumska radiografija i endoskopija jednaka daju informacije o strukturalnim karakteristikama oboljenja, samo je specijalizovana funkcionalna ezofagealna dijagnostika u stanju da definiše uzrok gubitka fiziološke funkcije EGP-a, i pruži tačnu sliku oboljenja. Sve ove dijagnostičke procedure su međusobno komplementarne i njihovo sveobuhvatno izvođenje je neophodno u cilju postavljanja tačne i precizne dijagnoze. Sa druge strane, adekvatna dijagnostika nakon preduzetog medikamentoznog, odnosno operativnog lečenja daje jasan i precizan uvid u uspeh samog lečenja.

Radiografija pluća i srca

Radiografija pluća i srca predstavlja prvi korak u dijagnostici bolesnika sa ahalazijom i nezaoblažni je dijagnostički modalitet pregleda pre planiranja bilo koje hirurške operacije. Izvodi se u stojećem ili ležećem stavu bolesnika u postero-anteriornom (PA) ili antero-posteriornom (AP) položaju primenom kratke ekspozicije jonizacionog X-zračenja. Obzirom da se nalaz ekspozicije dobija na radiografskom filmu, pregled može biti dopunjen direktnom fluoroskopijom grudnog koša, sa uočavanjem pokretljivosti parenhima pluća i kupola dijafragme.



Slika 3. Radiografija grudnog koša u stojećem stavu i PA položaju sa uvećaniem medistaninalne senke desno

parenhima pluća koja se prezentuje kao nehomogena i mrljasta, što ukazuje na konsolidativne promene u samim acinusima, odnosno klinički na manje zone lokalizovanih zapaljenskih promena ili tzv. pneumonitisa, pa pak i slivenih zona pneumonije ili homogenog zasenčenje pravilnog oblika koje prati segmentnu podelu parenhima pluća nastalih zbog kolapsa istog. Pod terminom “smanjena transparentija parenhima pluća” se smatra bilo koja loše ili nejasno demarkirana promena u parenhimu koja ne prati segmentnu angažovanost pluća, što ukazuje na veoma malu korisnosti X-zračenja, jer dolazi do dijagnostičke dileme više kliničkih entiteta. Sa druge strane, pravilna dijagnoza je veoma važna kliničkim specijalistima radi postavljanja prave dijagnoze i adekvatnog lečenja bolesnika.

Eksponiranjem parenhima pluća dobijamo uvid o veličini medijastinalne senke (Slika 3) koja je neretko proširena usled sumacijonog efekta koga čine senka srca i senka staznog sadržaja u dilatiranom jednjaku. Telo jednjaka zbog nemogućnosti dilatacije u levu stranu usled fiziološke pozicije srca, daje svoj desni lateralni obris u očekivanoj projekciji lateralne konture desne srčane senke. U centralnom delu često se može uočiti hidroerični nivo porekla staznog sadržaja u lumen u jednjaku. U parenhimu pluća od značaja je detekcija bilo koje zone smanjene transparentije

Rendgenski pregled jednjaka barijumskim kontrastnim sredstvom

Savremena radioška dijagnostika jednjaka ima važno mesto u dijagnostici oboljenja digestivnog trakta. Na osnovu modaliteta koje koristi je među retkima medicinskim disciplinama koja se do danas oslanja na konvencionalnu funkcionalnu



Slika 4. Radiografija jednjaka barijumskim kontrastom sa dilatiranim jednjakom i minimalnim prolazom barijuma u želudac

dijagnostiku, a ujedno je jedna od retkih koja na tehnološkom nivou današnjice, nije dobila potpun transver u svetlu multiplanarnih modaliteta pregleda. Jednostavno govoreći, pasažu barijumskog kontrastnog sredstva kroz lumen jednjaka nije moguće integrisati ni u jednom od multiplanarnih akvizicionih dijagnostičkih metoda, bar nema validacione studije koja bi to potvrdila. A svi benefiti koji proizilaze iz trodimenzionalnog prikaza jednjaka i okolnih struktura imaju takođe veoma važno mesto, pre svega u morfološkom smislu. Često u svakodnevnom i rutinskom radu dnevne kliničke prakse, postoje nedoumice kliničkih specijalista kada je u pitanju optimalan i svrsishodan izbor dijagnostičke metode koja će dati optimalnu i konkluzivnu vizualizaciju jednjaka.

Tokom akta gutanja, postoje tri faze koje se mogu ustanoviti prilikom pregleda oralnim unosom barijumskog kontrastnog sredstva pod ekspozicijom rendgenskim zracima. Registrovanjem primarnog talasa kontrakcije, proksimalni deo stuba barijuma se prikazuje kao obrnuto latinično slovo V (“inverted V”), a kako talas napreduje put kaudalno, konfiguracija “V-shaped” se sada detektuje u donjem delu jednjaka, što se dešava kada čelo kontrasta dopre do DES-a koji se još nije relaksirao. Upravo “vrh” latiničnog “V” predstavlja proksimalnu ivicu DES-a (Eisenberg, 2002), što se slikovito opisuje kao “mišiji rep odnosno “rat tail” ili

ptičiji kljun odnosno “beak sign”, a vizualizuje se kao konično suženje lumena glatkih i oštih kontura dužine od 1 do 3 cm (Slika 4).

Odsustvo relaksacije sfinktera može se radiografski definisati kao retencija barijumskog kontrastnog sredstva iznad DES-a duže od 2,5 sekunde nakon gutanja bolusa barijum sulfata (Eisenberg, 2002). Vrh čela kontrastnog sredstva određuje položaj DES-a. Ipak, u proksimalnom delu želuca, može se pojaviti minimalna količina kontrasta, jer prolaz barijuma potpomaže uticaj gravitacije i visok hidrostatski pritisak stuba kontrasta u lumenu jednjaka. Intaktni mukozni nabori se mogu videti u suženom segmentu, a u momentu prolaza male količine barijuma u želudac. U odsustvu peristaltike to se dešava kada hidrostatski pritisak jednjaka premaši pritisak DES-a.

Sekundarni talas peristaltike ima identičnu radiografsku prezentaciju kao i prethodni, sa razlikom da sekundarni ne počinje tako proksimalno kao primarni talas kontrakcije, već otprilike u mediotorakalnom delu jednjaka (Eisenberg, 2002). Neproplzivni odnosno tercijarni talasi kontrakcije se vide kao segmentni ili anularni (prstenasti) koji simultano pomeraju stub barijumskog kontrasta u oba smera, kranijalno i kaudalno, što rezultira pomeranjem kontrasta napred-nazad odnosno “back-and-forth” (Eisenberg, 2002). Sličnu radiografsku prezentaciju regije DES-a mogu imati benigni i maligni stricture jednjaka. Bolesnici sa primarnom idiopatskom ahalazijom su obično mlađi od 40 godina sa simptomatologijom koja u proseku traje oko godinu dana. Nasuprot tome, bolesnici sa karcinomom EG prelaza imaju obično više od 60 godina životne dobi, sa simptomatologijom koja traje do 6 meseci (Eisenberg, 2002). Dalje, kod ahalazije konture suženja su glatke i oštre sa normalnim prikazom mukoze jednjaka, dok kod malignih lezija mukoza je narušenog reljefa, sa lakunarnim ili ivičnim defektima u kontrastnom prikazu. Prelazna zona između zdravog ili relativno zdravog proksimalnog dela jednjaka ka distalnom delu, odnosno ka regiji DES-a, se sužava postepeno i konično, dok kod malignih lezija prelaz je uočljiviji, nepravilan i naglo nastaje. Ako kontrastno sredstvo savlada pritisak DES-a, pojaviće se u forniksu želuca u vidu tanke i pravilne niti, a kod carcinoma će biti nepravilnog toka i iregularnih kontura.

Uopšteno govoreći, bolesti motiliteta jednjaka u odnosu na obuhvaćen segment tela jednjaka, mogu se podeliti na zahvaćenost poprečno-prugaste muskulature regije GES-a, glatke muskulature tela i regije DES-a (Eisenberg, 2002). Pored ahalazije, ostale

bolesti koje obuhvataju regiju donjeg sfinktera, a samim tim daju sličan radiografski nalaz su: Chagas-ova bolest, centralna i periferna neuropatija (cerebrovaskularni šlog, stanje nakon vagotomije, DM, hronična idiopatska intestinalna pseudoopstrukcija, amiloidoza), maligne lezije (destrukcija mijenteričkog plekusa, metastatske promene lokalizovane u jedrima vagusnog nerva) i stricture ove regije izazvane usled reflusnog ezofagitisa (Eisenberg, 2002).

Pregled jednjaka barijumskim kontrastnim sredstvom može biti konvencionalni, ili vremenski definisan. Oba pregleda zavise od dobre pripreme bolesnika (Lazić i Šobic, 2007). Osnovno pravilo je da jednjak bude prazan. S obzirom da ovde govorimo o entitetu u čijoj osnovi etiopatogeneze je funkcionalni poremećaj, bilo bi poželjno da bolesnik ne uzima tečnost niti čvrstu hranu 24 h pre pregleda, da ne puši nekoliko sati pre pregleda, a lekove koje uzima u svakodnevnoj terapiji, a koje sadrže soli teških metala, ne treba da uzima 48 h pre pregleda. U koliko je bolesnica u generativnom periodu, pregled treba obaviti u prvih 10 dana menstrualnog ciklusa što je tzv. “pravilo prvih 10 dana”, odnosno pre ovulacije, eventualne oplodnje i mogućeg oštećenja embriona. Pregled se započinje radioskopijom grudnog koša radi evaluacije eventualnih promena u parenhimu pluća, konfiguraciji srčane senke i respiratorne pokretljivosti dijafragme. Posebno se obraća pažnja na prisustvo gasa u vidu srpastih rasvetljenja ispod kupole obe hemidijafragme u peritonealnoj duplji. To je veoma važno prilikom izvođenja postoperativne kontrolne radiografije bolesnika, kada se svakako očekuje vizualizacija slobodnog gasa, što predstavlja normalan nalaz u sklopu postoperativnog pneumoperitoneuma koji se može registrovati i do 3 nedelje nakon učinjene operacije.

Kašalj nakon ingestije barijuma može ukazivati na aspiraciju istog, što je kod ovih bolesnika čest slučaj, pa ukoliko bolesnik zahteva radi ličnog komfora koliko je to moguće, može mu se prvo dati suspenzija pomoću kašičice za kafu ili jedno kontrastno sredstvo (Gastrografin npr.), koje se lako resorbuje ako aspiracionim mehanizmom dospe u bronhije. Važno je da se radioskopski prati prvi gutljaj jer je tada najlakše uočiti da li je sadržaj aspiriran. Kako aspirat dolazi do karine traheje posledice za bolesnika su veće. Temperatura suspenzije barijum sulfata je sobna, mada što je ona hladnija, pasaža će biti brža. Kod zdravih osoba vremenski period koji je potreban da bi kontrastno sredstvo propasiralo jednjak i da se čelo kontrasta prikaže u fundusu želuca, iznosi oko 8-10 sekundi. Kod bolesnika sa ahalazijom se očekuje da je vreme pasaže znatno duže.

Barijum-sulfat se prikazuje kao intenzivna senka čija belina potiče od velike apsorpcije jonizujućeg zračenja od strane barijuma, čiji je redni broj 56, zbog čega ima značajnu apsorptivnu moć.

Konvencionalni radiografski pregled jednjaka barijumskim kontrastnim sredstvom se vrši u stojećem stavu bolesnika u tri položaja: antero-posteriorni (AP), prednji desni kosi (PDK) odnosno I kosi i prednji levi kosi (PLK) odnosno II kosi položaj. Prvi gutljaj se nalazi iznad ili ispod jezika. Sa pomeranjem jezika bolus se pomera u orofarinks u isto vreme kada se meko nepce pomera da zatvori nazofarinks. Susjedni posteriorni faringealni zid se izbočuje da se približi mekom nepcu i obezbedi sigurnu zatvorenost. To izbočenje nastaje usled kontrakcije superiornog konstriktornog mišića. Peristaltički talas počinje u ovom nivou i ide ka farinksu izazivajući izbočenje posteriornog i lateralnih zidova. Hioidna kost, larinks i farinks se podižu kako bi epiglotis prekrpio ariepiglotične nabore. U isto vreme ovi nabori se pomeraju gore i unutra kako bi zatvorili otvor larinksa. Relaksacija se nastavlja na peristaltički talas kontrakcije, opuštajući krikofaringealni mišić. Nekada postoji malo odlaganje u relaksaciji ovog mišića ili kontrast suviše brzo izaziva posteriorno izbočenje zida. Slabost faringealnog konstriktora rezultira neprolaznošću barijumskog kontrastnog sredstva iz farinksa sa udubljenjem u valemuli i piriformnom sinusu, što se vidi rasipanjem kontrasta u larinks (kasna aspiracija). Paraliza rezultira potpunim gubitkom peristaltičkog talasa. Kada je paraliza unilateralna, kontrakcija očuvane strane farinksa gura bolus prema paralitičkoj strani pa se bolus može sjuriti niz očuvanu stranu. Meko nepce može kompenzovati slabost jezika, ali najviše kod silaznih pokreta. Pokreti jezika i kontrakcija superiornog konstriktora pokreću bolus, a slabost konstriktora daje dominaciju posteriornim pokretima zadnjeg dela jezika. Ako je oslabljen zadnji deo jezika, kompenzatornu ulogu ima superiorni konstriktor pa se kontrastno sredstvo sjuri niz zadnji zid farinksa. Krikofaringealni mišić stvara prominentnu posteriornu izbočinu na zadnjem zidu farinksa u nivou pršljenskog tela cervikalnog sedmog pršljena (C7).

Konstantno postojanje izbočine u toku gutanja nije normalan nalaz: to može rezultirati prividnom mišićnom relaksacijom, slabošću faringealnog konstriktora koji gura bolus kroz ovaj segment ili oštećenjem laringealne elevacije, što može biti posledica hirurškog ožiljka ili radioterapije (RT). Prominentna krikofaringealna izbočina i prominentnost posteriornog faringealnog zida u toku gutanja može se videti

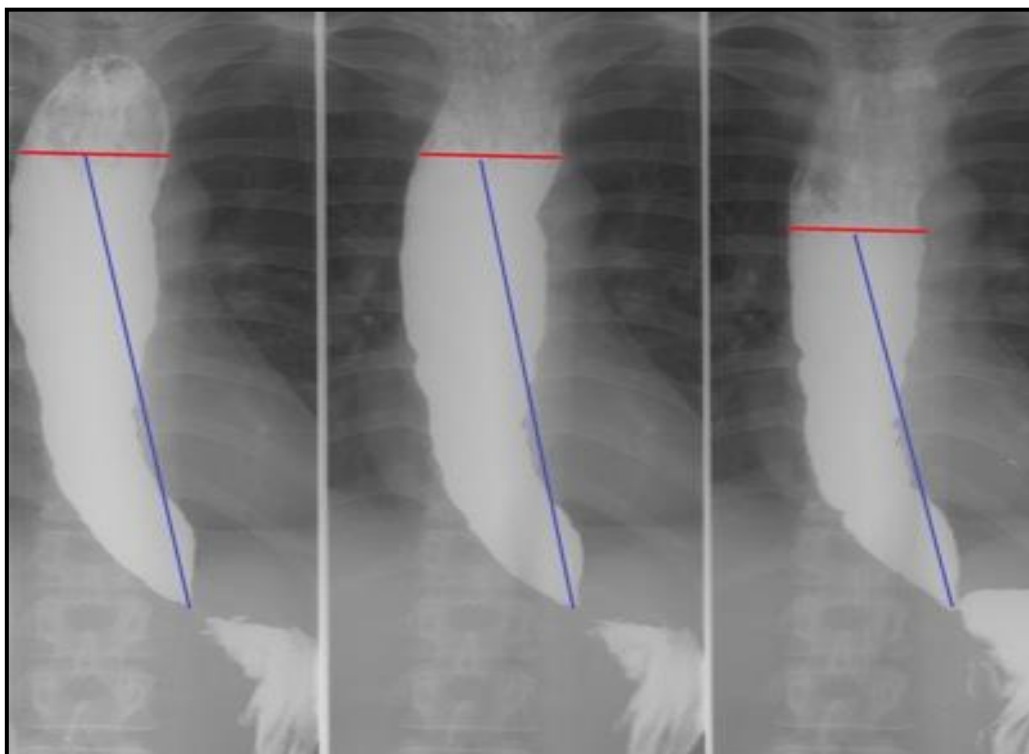
kod distalne opstrukcije jednjaka. Slabost krikofaringealne relaksacije može dati utisak zastoja u grlu što može ukazivati na funkcionalnu opstrukciju i retenciju barijuma u piriformnom sinusu, kao i na prelivanje.

Bolesnik uzima određenu količinu barijumskog kontrastnog sredstva odnosno onoliko koliko po ličnoj proceni može da toleriše. Sa menjanjem položaja bolesnika iz AP u I ili II kosi položaj u realnom vremenu pod radioskopijom prate se kontrakcije tela jednjaka, odsustvo peristaltike, pomeranje i smer kretanja kontrastnog sredstva, brzina pražnjenja, kao i zadržavanje suspenzije u lumenu tela jednjaka (Slika 4).

Ako se radi o početno razvijenoj, incipijentnoj ahalaziji, pregled se može vršiti u ležećem položaju. Stavljanjem bolesnika iz ležećeg u uspravni položaj, dolazi do povećanja hidrostatskog pritiska koji kod ahalazije ne može da nadmaši pritisak DES-a, dok kod drugih bolesti motiliteta kakva je sklerodermija na primer, promenom položaja bolesnika, kontrastno sredstvo pasira regiju DES-a, pa kontrast prolazi u želudac (Eisenberg, 2002).

Vremenski definisana barijumska ezofagografija (VDBE)

Pregled se vrši, za razliku od konvencionalnog, isključivo u stojećem stavu bolesnika u AP položaju. Razlog samo jednog stava i položaja bolesnika je u tome što se prilikom izvođenja VDBE-a ne prati kontraktilnost jednjaka (što se najbolje uočava u kosim položajima kod konvencionalnog pregleda), već je neophodno da se eksponiraju tri filma u identičnom stavu i položaju bolesnika, ili bar najpribližnijem mogućem kako bi se adekvatno pratila promena visine i širine stuba barijumskog kontrastnog sredstva koje ispunjava lumen jednjaka. Ekspozicija se vrši u tačno tri definisana vremenska intervala; u 1. minutu nakon unosa barijumskog kontrastnog sredstva, u 2. i u 5. minutu. Tokom tih pet minuta bolesnik sve vreme stoji uspravno, leđima oslonjen na rendgenski sto. U svakom minutu ponaosob se kaliperom meri visina i širina stuba barijumskog kontrastnog sredstva (Vaezi, et al, 2002; Tyberg, 2017). Nakon pravilnog pozicioniranja bolesnika za izvođenje pregleda, daje mu se barijumsko kontrastno sredstvo u količini od 150-200 ml koju uzima per os, ali ne u vidu pojedinačnih gutljaja već odjednom onoliko koliko individualno bolesnik može da toleriše. Barijumsko kontrastno sredstvo se per os uzima odjednom kako bi se jednjak već u 1. minutu od ingestije ispunio maksimalnom količinom kontrasta koju bolesnik može da toleriše.



Slika 5. VDBE sklopu preoperativnog pregleda. Ekspozicija u 1, 2. i 5. minutu. Crvena linija: kranijalna ivica stuba barijuma; plava linija: max.visina stuba barijuma merena od gornje ivice stuba kontrasta do

Nakon toga se prati eventualna iregularnost zida tela jednjaka, pražnjenje količine unete suspenzije barijuma bez dodavanja novih gutljaja i prisustvo retrogradnog toka kontrasta, kao i zadržavanje istog u lumenu jednjaka što se računa kao promena visine i širine stuba barijumke suspenzije upotrebom kalipera na radiografskom filmu (Slika 5).

Fleksibilna endoskopija gornjeg digestivnog trakta

Endoskopija se definiše kao vizualizaciona inspekcija unutrašnjosti visceralnih organa korišćenjem endoskopa. Svaki simptom koji dugo traje a koji ukazuje na oboljenje jednjaka zahteva ezofagoskopiju. Ispitivanje jednjaka fleksibilnim fiberoptičkim ezofagoskopom započinje se inspekcijom glasnih žica i zadnjeg zida farinksa, a završava detaljnom vizuelizacijom EGP-a i kardije u retrofleksiji. Tokom ovog pregleda uvek je potrebno adekvatno notirati SCP, dijafragmalne kruseve kao i anatomski EGP. SCP se raspoznaje jasnom razlikom u boji između normalnog planocelularnog epitela jednjaka koji ima roze-sivu boju i cilindričnog epitela želuca koji je boje lososa, a koji zbog specifičnog mukoznog sloja daje izrazitu refleksije svetlosti (Liebermann-Meffert and Brauer, 1995; Boyce, 2000). Anatomski EGP se identifikuje kao proksimalni kraj vertikalnih nabora želuca gde oni prelaze u glatku sluzokožu ampule jednjaka.

Iako je senzitivnost endoskopije kod bolesnika sa ahalazijom svega 50 %, značaj ove procedure nalazi se u činjenici da endoskopija potvrđuje dijagnozu ahalazije, odbacuje moguće komplikacija, odnosno postojanja neke druge bolesti (inflamatorni ili maligni procesi) i koristi se u praćenju bolesnika nakon lečenja (Escourrou, et al, 2002). Kod klasične ahalazije endoskopski nalaz ukazuje na dilatirano telo jednjaka sa naslagama ostataka hrane na izrazito bleđoj mukozi. U velikom broju slučajeva neophodno je pre sprovođenja endoskopske procedure načiniti detaljnu lavažu i evakuaciju ostataka hrane, čime se smanjuje rizik od aspiracije. EGP je jako stegnut, u konstantnom tonusu, i ne otvara se tokom akta gutanja ili endoskopske insuflacije vazduha. Ponekad se sam EGP ne može proći endoskopom ili se prolazi uz direktno forsiranje samim instrumentom.

Prethodno opisana anatomska suženja jednjaka su značajna u kliničkoj praksi determinišući takozvanu endoskopsku anatomiju jednjaka. Konsenzusom su endoskopski značajne tačke identifikovane svojom distancom od gornjih inciziva, merenih pri fleksibilnoj endoskopiji. Nivo kriikofaringealnog mišića se nalazi na oko 15 cm od gornjih inciziva, aortni luk ukršta jednjak na oko 22 cm, levi glavni bronh na oko 27 cm, a prolazak kroz dijafragmalni hijatus na oko 37-40 cm.

Grupa japanskih autora je u jednoj studiji zaključila da prisustvo “pinstripe” (tanka pruga) prezentacije mukoze jednjaka koja se uočava endoskopskim pregledom, predstavlja prisustvo superficijalnih longitudinalnih nabora mukoze jednjaka. Ova prezentacija se uočava tokom endoskopskog pregleda kada se rasprši indigo karmin po površini mukoze jednjaka. Rezultati su pokazali da se ovaj nalaz sreće u preko 60 % bolesnika, za razliku od očekivanih i najčešćih pokazatelja ahalazije kao što su dilatacija jednjaka, retencija sadržaja u lumenu jednjaka i abnormalne kontrakcije (Hitom, et al, 2015), izuzimajući stenozu DES-a koja je patognomonična i sreće se u 95 % obolelih od ahalazije. “Pinstripe” je pokazao visoku tačnost, senzitivnost i specifičnost, s toga u perspektivi može biti značajan pokazatelj incipijentne ahalazije.

Ako posmatramo samo učinak endoskopskog pregleda u pogledu diferencijacije da li je ahalazija primarana ili sekundarna, imaćemo i slučajeve da nam je neophodna endoskopska biopsija. Uzimanje bioptata nije rutinski postupak koji se izvodi, ali ako se optički vidi intaktna mukoza regije DES-a uz nepravilno zadebljanje zida, bilo segmentno ili češće celom cirkumferencijom, bez biopsije ne možemo znati da li se radi

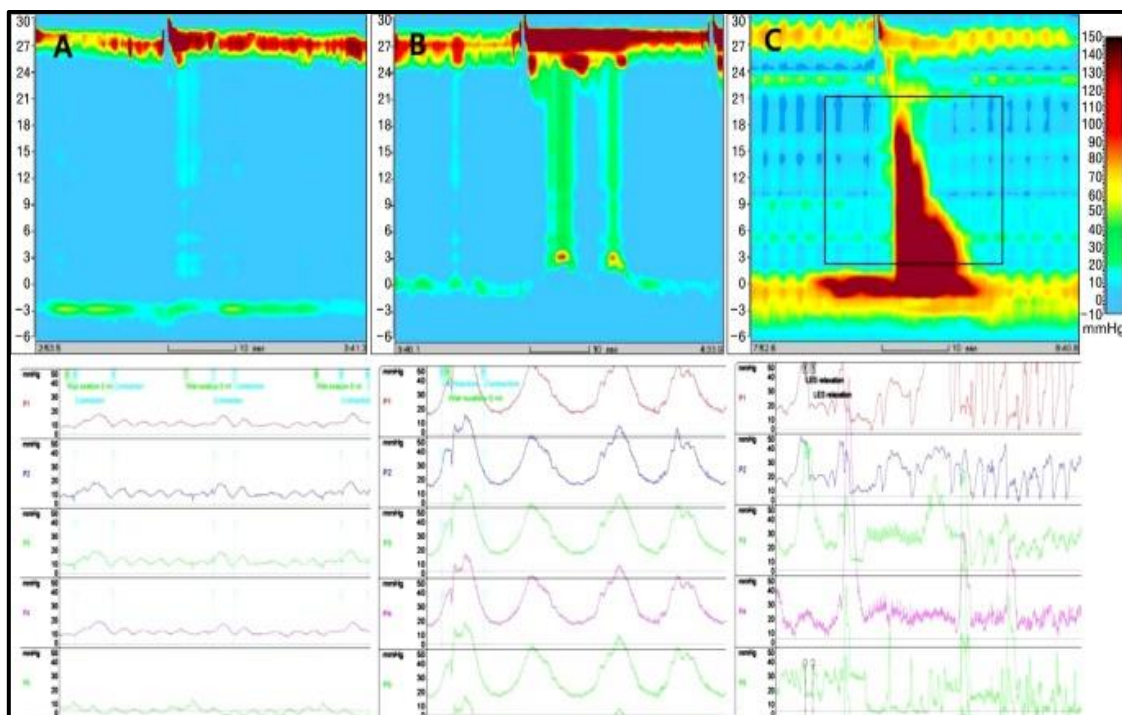
samo o hipertrofiji mišića ili intramuralno lokalizovanom tumoru bez lezija mukoze u momentu izvođenja pregleda. Bez obzir na nalaz bioptata, kod postojanja ovakve sumnje neophodno načiniti kompjuterizovanu tomografiju grudnog koša i abdomena.

Manometrija jednjaka

Manometrija jednjaka se definiše kao dijagnostička procedura koja omogućava kvalitativnu i kvantitativnu procenu pritisaka tela jednjaka i njegova dva sfinktera, njihove međusobne koordinacije i ukupnog motiliteta jednjaka. Ovom procedurom je moguće, sa visokim stepenom sigurnosti, dijagnostikovati primarne poremećaje motiliteta jednjaka, kao i sekundarne, odnosno sistemska oboljenja koja oštećuju funkciju jednjaka. Osnovnu indikaciju za manometriju jednjaka predstavlja svaka sumnja na postojanje motornog poremećaja jednjaka na bazi simptoma disfagije, odinofagije, retrosterlanog bola, kao i kada kontrastnom radiografijom ili endoskopijom nije uočena jasna strukturalna nepravilnost. Ezofagealna manometrija predstavlja široko prihvaćenu metodu u ispitivanju motorne funkcije jednjaka i njegovih sfinktera i smatra se “zlatnim standardom“ dijagnostike svih poremećaja motiliteta jednjaka.

Cilj manometrije predstavlja određivanje ukupne dužine kao i kompletnosti relaksacije oba ezofagealna sfinktera uz evaluaciju peristaltičke funkcije tela jednjaka. Kao “zlatni standard” u dijagnostici ahalazije ukazuje na stepen gubitka peristaltike i na nemogućnost relaksacije DES-a (O’Neill, et al, 2013). Manometrijske karakteristike ahalazije su nekompletna ili vremenski kratka relaksacija glatkih mišića DES-a nakon akta gutanja (< 75 % relaksacije), povećanje bazalnih vrednosti pritisaka u regiji DES-a (≥ 26 mmHg), povećanje intraezofagealnog bazalnog u odnosu na želudačni pritisak, kao i odsustvo peristaltike tela jednjaka, što posledično dovodi do neadekvatnog pražnjenja i postepene dilatacije (Gerzić, 1998; Bonavina, 2006; Simić, 2007).

Danas se u savremenoj dijagnostici funkcionalnih oboljenja jednjaka koriste stacionarna ezofagealna manometrija kao i manometrija visoke rezolucije (Slika 6).



Slika 6. Poređenje nalaza manometrije visoke rezolucije i stacionarne manometrije kod istih bolesnika sa različitim tipovima ahalazije. Preuzeto iz Herbella FA, Schlottmann F, Patti MG. Chicago Classification: Impact of HRM on the Diagnosis and Management of Esophageal Motility Disorders. In Surgery for Benign Esophageal Disorders. Simić A, Ronzina J, DeMaester S World Scientific 2018

Stacionarna (konvencionalna) manometrija jednjaka

Stacionarna, perfuziona ezofagealna manometrija se sprovodi korišćenjem specijalnih katetera koji u sebi imaju električne ili senzore na bazi vodene perfuzije koji su izrazito osetljivi na pritisak. Kateteri mogu imati 4, 8 ili 16 senzorna kanala, što omogućava dobijanje trodimenzionalnog modela sfinktera jednjaka, odnosno omogućava segmentnu procenu peristaltike tela jednjaka. Manometrijski kateter povezan je sa softverskim sistemom u kojem se merenje reprodukuje na adekvatan način.

Kateter sa sensorima koji su udaljeni po 5 cm jedan od drugog i orijentisanim na po 90 stepeni, se plasira transnazalno u želudac i potom se sukcesivno izvlači za po 1 cm. Povlačenjem katetera po centimetar prvo se pristupa merenju pritiska na nivou DES-a. Treba znati da mišićna debljina DES-a nije u svim segmentima jednjaka jednaka, što je u direktnoj korelaciji sa manometrijski dokazanim bazalnim pritiskom koji varira od 14-30 mmHg (Simić, 2007). S obzirom da postoje dve vrste mišićnih

vlakana mišićnog sloja DES-a, dolazi do nepravilnog zadebljanja mišića, što se manometrijski manifestuje asimetričnim nalazima zone visokog pritiska distalnog segmenta jednjaka. Regija najvećeg mišićnog zadebljanja, a ujedno kao i najvišeg manometrijskog pritiska, odgovara lokalizaciji kosih vlakana, odnosno His-ovom uglu koji predstavlja levi lateralni zid jednjaka koji se spaja sa medijalnim aspektom kupole želuca pod oštrim uglom.

Kada su senzori pozicionirani u nivou DES-a pacjent se zamoli da načini najmanje pet odvojenih „vlažnih“ gutljaja (5ml vode) da bi se procenila funkcionalnost gutanjem uzrokovane relaksacije DES-a. Kod svakog merenja neophodno je odrediti ukupnu i intraabdominalnu dužinu sfinktera, kao i njegov bazalni tonus.

Nakon evaluacije DES-a svi senzori se pozicioniraju u telu jednjaka na dva moguća načina: najdistalniji sensor na kateteru se pozicionira 3-5 cm iznad gornje ivice DES-a, ili najproksimalniji sensor 1 cm ispod nivoa donje ivice GES-a. Funkcija tela jednjaka se procenjuje merenjem visine, dužine i karaktera amplitude kontrakcija odnosno prisustva peristaltike tela jednjaka, kao odgovora na 10 sukcesivnih bolusa 5 ml vode u intervalima od po 30 sekundi. Analizira se pravilnost peristaltičke progresije, zatim jačina amplitude kontrakcija, njihovo trajanje i morfologija. Tokom sprovođenja procedure manometrijski nalazi se očitavaju na monitoru u realnom vremenu, a po završenom pregledu svi dobijeni podaci se retrogradno detaljno evaluiraju u specijalno dizajniranom softverskom programu.

Na osnovu rezultata dobijenih konvencionalnom manometrijom kod bolesnika sa ahalazijom, postoje tri tipa ahalazije na osnovu sledećih kriterijuma (Salvador, et al, 2010, Boeckxstaens and Zaninotto, 2012):

Tip 1: Minimalna kontraktilnost tela jednjaka sa maksimalnim pritiskom < 30 mmHg

Tip 2: Odustvo peristaltike sa periodima intermitentnih kontrakcija sa pritiskom od 30 mmHg (ovaj tip je najčešći i sreće se u 65 % bolesnika)

Tip 3: Spastična, dugotrajna kontrakcija koja može uključiti celu dužinu tela jednjaka koja se javlja kod 10 % bolesnika.

Odsustvo kontraktilnosti odnosno nalaz aperistaltike jednjaka je karakterističan za sistemsku sklerozu, a razlikujemo ga od ahalazije tip 1 po teškoj hipotoniji u nivou DES-a.

Manometrija jednjaka visoke rezolucije

Konvencionalna stacionarna manometrija pruža podatke o ezofagealnim pritiscima i o peristaltici, ali ne može da kompletira sliku o kompletnoj ezofagealnoj funkciji. Osnovne prednosti manometrije visoke rezolucije (HRM) su mogućnosti preciznog razlikovanja i praćenja pokreta funkcionalno definisanih kontraktilnih elemenata jednjaka i njegovih sfinktera, kao i jednostavno razlikovanje između luminalnog porasta pritiska zbog spastičnih kontrakcija i onih koji nastaju usled zaglavljenog bolusa u nefunkcionalnom jednjaku. Pravljenje ovih razlika objektivizuje dijagnostikovanje ahalazije, distalnog spazma jednjaka, funkcionalne opstrukcije i njihovih subtipova.

Kateteri manometrije visoke rezolucije imaju gušće raspoređene senzore za merenje pritiska (na svakih 1 cm), značajno veći broj senzora (36 senzora kod većine sistema), kao i unapređenu softversku prezentaciju, u poređenju sa konvencionalnom manometrijom. Korišćenjem ove tehnologije dobija se prostorno-vremenska “mapa” koja za razliku od linijskog prikaza konvencionalne manometrije daje slikovit prikaz celokupne funkcije jednjaka i oba sfinktera. Nakon insercije katetera transnazalno u jednjak i početni deo želuca, bolesnik napravi nekoliko gutljaja nakon čega je pregled završen, kateter se izvadi i započinje interpretacija nalaza. Jačina merenih pritisaka predstavljena je bojom, tako da crvena označava jače pritiske, dok plava boja slabije.

Posebnu kliničku primenu manometrija jednjaka visoke rezolucije nalazi u evaluaciji poremećaja motiliteta jednjaka. Konsenzus konferencijom stvorena je danas široko prihvaćena treća revizija Čikaške klasifikacije (Chicago Classification, International High Resolution Manometry Working Group, 2015). Pored algoritamski definisanih dijagnostičkih parametara, Čikaška klasifikacija podrazumeva striktan protokol izvođenja manometrijskog pregleda, kao i objektivizaciju definisanih manometrijskih vrednosti. Ona striktno pokriva polje poremećaja motiliteta jednjaka, ne definiše normalnu topografiju pritisaka gornjeg i donjeg ezofagealnog sfinktera, već prevashodno procenu relaksacije na nivou EGP-a. Manometrijski pregled prema kriterijumima koji su definisani Čikaškom klasifikacijom podrazumeva evaluaciju sa 10 gutljaja 5 ml vode, i to dok je bolesnik u uspravnom položaju. Potom se vrši procena relaksacije na nivou EGP-a, te karakterizacija kontraktilne funkcije tela jednjaka i takozvane “bolus presurizacije”. Dalje se analizira niz specifičnih parametara i svaki

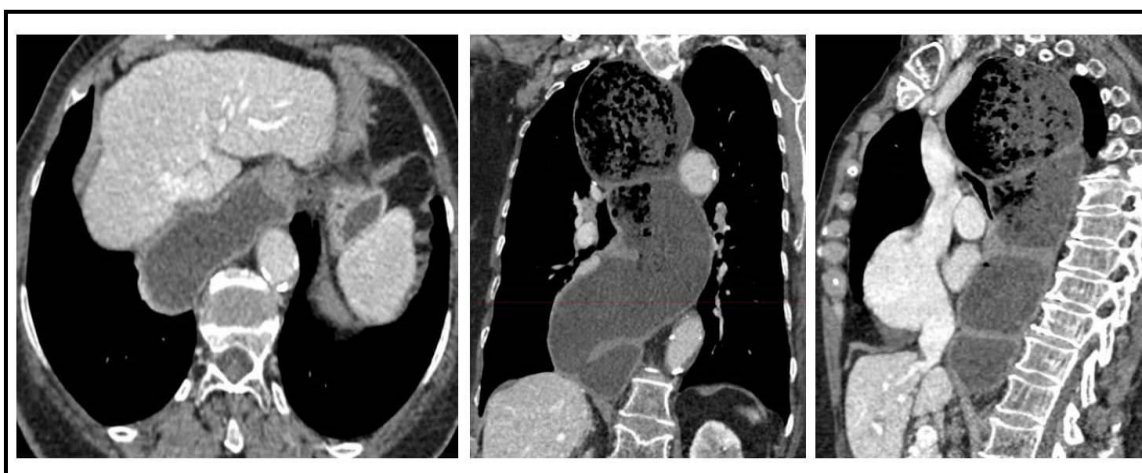
gutljaj zasebno, čime se dobija jasna slika kontraktilne funkcije jednjaka, i precizno definišu poremećaji motiliteta jednjaka.

Čikaška klasifikacija opisuje tri tipa ahalazije što omogućava adekvatan terapijski pristup i prognozu, s obzirom da funkcionalni poremećaji jednjaka predstavljaju heterogenu grupu poremećaja. Dalje, ova klasifikacija opisuje velike poremećaje kontraktilnosti koji ne postoje kao varijetet kod zdravih ljudi. U te poremećaje spada odsustvo kontraktilnosti, infektivni ezofagusni motilitet, DSJ i hiperkontraktilni jednjak.

Znajući da ahalazija spada u poremećaje motiliteta jednjaka a da različiti manometrijski nalaz kod iste bolesti daje različite patohistološke nalaze (Richter, 2001), treba istaći da HRM omogućava tipizaciju ahalazije i adekvatan terapijski pristup (Roman and Kahrilas, 2013; Kandulski, et al, 2014; Sodikoff, et al, 2016), ali i identifikaciju različitih kliničkih fenotipova motornih bolesti jednjaka (Kahlaris, et al, 2015; Carlson and Pandolfino, 2015).

5.6. Multidetektorska kompjuterizovana tomografija (MDCT)

U svakodnevnoj kliničkoj praksi, MDCT pregled se ne primenjuje u sklopu standardizovanog protokola kod bolesnika sa ahalazijom, sa jedinom opravdanom primenom na sumnju karcinoma EG regije, odnosno pseudoahalazije. S obzirom da je



Slika 7. MDCT sa multiplanarnom rekonstrukcijom kod bolesnika sa uznapredovalnom ahalazijom

prevalence ekstraezofagealnih plućnih manifestacija kod bolesnika sa ahalazijom visoka, značajnost MDCT pregleda se upravo ogleda u otkrivanju eventualnih promena

u parenhimu pluća. Razlog nastanka pulmonalnih promena leži u hroničnoj mikroaspiraciji stagniranog sadržaja u lumenu dilatiranog dela jednjaka.

Sa sve većom upotrebom MDCT-a u bolničkoj svakodnevnicu, više je nego jasno da će ovaj dijagnostički modalitet pregleda imati znatnu ulogu u formiranju kompletne kliničke slike i detaljne evaluacije bolesnika sa idiopatskim tipom ahalazije. Sve do sada u naučnim pisanim publikacijama ne postoji ekstenzivna i jasna studija sa urađenom analizom u pogledu korisnosti, senzitivnosti i specifičnosti MDCT pregleda u formiranju diferencijalno-dijagnostičkog zaključka sa aspekta tri različita tipa ahalazije, kao i u otkrivanju ekstraesofagealnih plućnih i medijastinalnih komplikacija ove bolesti, na osnovu prethodno pažljivo dizajniranog protokola pregleda (Slika 7).

Hipokrat je rekao: *“Kada je tečnost progutana, deo ide u pluća i odatle se filtrira u perikardnu kesu, gde podmazuje grozničavo srce. Ostatak tečnosti se izdiše kao para”*. Naši stavovi o funkciji jednjaka su se donekle promenili od navedenog Hipokratovog shvatanja šta se dešava kada se proguta tečnost. Za naš dalji tekst je značajan deo koji *“ide u pluća”* kao i važnost njegove pravovremene detekcije radi formiranja validne dijagnoze i pravilnog lečenja bolesnika.

Za sada se kompjuterizovana tomografija smatra dopunskom dijagnostičkom metodom nakon urađene manometrije, gornje endoskopije i radiografskog pregleda jednjaka barijum-sulfatom. Daje uvid u okolne strukture kao i procenu intramuralnog i/ili ekstramuralnog eventualnog širenja procesa prilikom diferencijalno dijagnostičke interpretacije. U okviru dijagnostike gornjeg digestivnog trakta, CT ima primanu ulogu u otkrivanju morfološkog supstrata GI trakta koji bi mogao biti uzrok stenoze u regiji DES-a, procenu ekstenzivnosti procesa i detektovanju komplikacija (apsces, flegmona, fistula, perforacija). Da bi evaluacija bilo kog segmenta GI trakta ovom dijagnostičkom metodom bila adekvatna, cevast organ koji se posmatra mora imati adekvatnu distenziju što se uobičajeno postiže davanjem određene količine negativnog kontrastnog sredstva (voda) per os neposredno pre pregleda. Kako bolesnici sa ahalazijom već imaju dovoljno distendiran jednjak bez adekvatne pasaže kaudalno, ne treba primenjivati per os unos vode kako ne bi došlo do aspiracije stagniranog sadržaja što dodatni unos vode samo može da pospeši. Naravno, treba dodati da je stav bolesnika u kome se vrši skeniranje u ležećem položaju na leđima. Iako skeniranje jako kratko traje, zavisno od tipa ahalazije minimalna aspiracija sadržaja je gotovo neminovna. Ovo se može

preduprediti eventualnom lavažom pre planiranog CT pregleda kako bi se obezbedio bolji komfor za bolesnika.

Intravenski aplikovano jedno kontrastno sredstvo visoke osmolarnosti daje validan prikaz dilneacije zida posmatranog organa u ovom slučaju jednjaka od okolnih struktura. Debljina zida šupljeg organa zavisi od stepena njegove distenzije, u relaksiranom habitusu debljina zida jednjaka ne treba da prelazi 2 mm, dok u kolabiranom habitusu debljina zida iznosi 3-4 mm. Skeniranje se vrši kranijalno od nivoa larinksa, kaudalno sa zahvatanjem gornjeg dela abdomena što je negde oko 5 cm distalno od očekivane projekcije EG prelaza.

Magnetna rezonanca (MR)

Tehnika magnetne rezonance (MR) može da ponudi adekvatnu prostornu i vremensku rezoluciju u vizualizaciji fizioloških stanja koji se javljaju tokom peristaltike tela jednjaka. Funkcionalni MR pregled (fMR) predstavlja jedan od glavnih izazova i mogućnosti imidžinga od sredine osamdesetih godina (Farzaneh, et al, 1989). Prvi pregled koji je dokumentovan ovom dijagnostičkom metodom datira iz 1985. godine (Quint, et al, 1985) u kome je vršeno poređenje prikaza normalne anatomije jednjaka upotrebom dve osnovne sekvence pregleda. Farzaneh i saradnici su objavili prvi klinički potkovan rad vođen fluoroskopijom sa ograničenjem "flip" ugla sa redukcijom vremena repeticije smanji artefakte prilikom "real time" analize bolesnika (Farzaneh, et al, 1989). Uopšteno, eksploracija GI trakta magnetnom rezonancom je još uvek neistraženo polje posebno kada se radi o primeni "cine" sekvenci, što zahteva određenu prostornu i vremensku rezoluciju koja je dugo vremena smatrana insuficijentnom u odnosu na druge videofluoroskopske dijagnostičke metode skeniranja. Novija istraživanja funkcionalnog (fMR) imidžinga se bazira na preliminarnim (Anagnostara, et al, 2001) i kliničkim (Ajaj, et al, 2005) studijama najviše uljučujući poremećaje motiliteta želuca.

Manabe i saradnici (Manabe, et al, 2004) su istraživali korisnost fMR-a ali samo uključujući jednjak u pogledu dismotiliteta, predlažući optimizaciju protokola koji je baziran na upotrebi T1-weighted fast-field-echo (FFE) sekvence. Dok se ova studija završila samo na predlaganju protokola, iste godine dve studije (Panebianco, et al, 2006a; Panebianco, et al, 2006b) su bile prve koje su T1w sekvencu (T1-weighted turbo fast low-angle shot (FLASH)) koristile radi procene motiliteta jednjaka radi

definisanja morfološko-funkcionalnih promena kod volontera dajući preliminarne rezultate kod tri bolesnika za koje se ispostavilo da imaju ahalaziju. Kao per os uneto kontrastno sredstvo koristili su kombinaciju vode i jogurta sa paramagnetnim kontrastnim sredstvom gadolinijumom. Sa druge strane u Italiji i u Japanu (Covotta, et al, 2011; Miyaziki, et al, 2014), korišćena je T2w sekvenca (HASTE) sa komparacijom fMR nalaza i prethodno dobijenih manometrijskih podataka i podataka dobijenih konvencionalnim pregledom barijumskom kontrastnim sredstvom kod bolesnika koji su navodili osećaj disfagije (9 od ukupnog broja je imalo potvrđenu ahalaziju).

Lečenje

Lečenje bolesnika sa ahalazijom zasniva se na palijativnoj, simptomatskoj terapiji, bez mogućnosti korekcije osnovnog neuromišićnog oboljenja. Cilj primenjene terapije je da se oslobodi funkcionalna opstrukcija regije DES-a, čime se poboljšava pražnjenje jednjaka. Lečenje ahalazije se može podeliti na tri osnovne grupe: medikamentno, endoskopsko i hirurško.

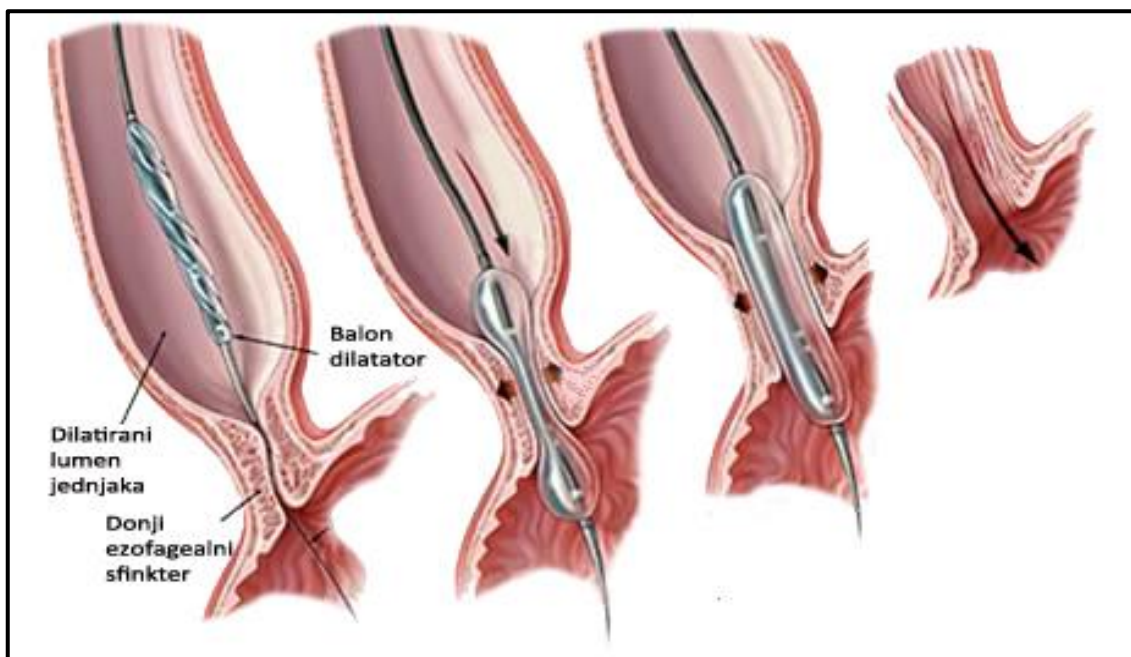
Medikamentozno lečenje

Lekovi koji opuštaju glatku muskulaturu i smanjuju pritisak na nivou DES-a, kao što su nitrati i blokatori kalcijumskih kanala, se mogu koristiti u lečenju ahalazije. Nepotpuna apsorpcija ovih lekova kao i sekundarno slabo pražnjenje jednjaka su velika ograničenja ove terapije tako da se preporučuje njihova sublingvalna administracija. Korisnost medikamentozne terapije je limitirana na smanjenje simptoma dok se ne steknu uslovi za primenu efektivne terapije, ili kod onih bolesnika koji se smatraju kao suviše slabi da bi bili podvrgnuti invazivnijoj terapiji.

Endoskopsko lečenje

Najstariji vid lečenja ahalazije je zapravo mehanička dilatacije DES-a čime se postiže cepanje mišićnih vlakana, za koju se može reći da je nekontrolisana i nepravilna miotomija. Devedesetih godina prošlog veka urađena je prva endoskopska miotomija presecanjem mišićnog sloja donjeg ezofagealnog sfinktera kroz sloj mukoze zida jednjaka, što se nije pokazalo kao bezbedna hirurška metoda, ali je ostavila mogućnost dalje implementacije (Ortega, et al, 1980; Kumbhari and Khashab, 2015). Balon dilatacija (Slika 8) podrazumeva plasiranje balon-katetera u regiji EGP-a, pod fluoroskopijom, tako da srednji deo balona bude smešten u najužem delu regije DES-a. Najmanja širina balona je oko 30 mm, a njegovo zadržavanje u regiji od interesa varira od 1 do 3 minuta. Dilatacija se vrši gradiranim pristupom sukcesivnim korišćenjem većih serijskih balona (do 40 mm u dijamtru) cepajući na taj način vlakna DES-a. Sa brzom dilatacijom dolazi do ekspanzije sužene regije do željene odnosno kontrolisane širine. Ova procedura mora biti pažljivo izvedena jer postoji opasnost od penetracije mukoze. Poznata je pod nazivom “blood less myotomy” jer se nehirurškim pristupom

dolazi do cepanja vlakana cirkularnog mišićnog sloja DES-a. Stepen adekvatnog odgovora bolesnika na plasiranje balon-katetera iznosi oko 60-80 % (Simić i Skrobić, 2015), pri čemu od oko 70 % tretiranih bolesnika potvrđuje značajno smanjenje simptoma disfagije nakon jedne godine. Ponovna dilatacija je veoma često indikovana, ali njena efikasnost opada nakon dve sprovedene serije. Najčešća, a ujedno najozbiljnija komplikacije nakon plasiranja balon-katetera je ruptura jednjaka koja se javlja u 2-4 %



Slika 8. Shematski prikaz dilatacije balon-kateterom. Preuzeto od Johns Hopkins Medicine, Gastroenterology and Hepatology. The Johns Hopkins Health System Corporatio. Illustration Copyright ©1998–2003

bolesnika (Eisenberg, 2002).

Pored endoskopske balon dilatacije, kod bolesnika kod kojih nije moguće primeniti ovu metodu može se u cilju lečenja ahalazije načiniti intersfinkterička injekcija botulinum toksina. Ovaj toksin je neurotoksin dobijen iz *Clostridium botulinum*-a sa sposobnošću ireverzibilne inhibicije sekrecije Ach-a. Toksin se injektira u DES kroz radni kanal fleksibilnog endoskopa. Raniji entuzijazam ovom metodom je danas značajno oslabio, jer se rezultati nisu pokazali trajnim. Injekcija botoksa je inicijalno efikasna kod 70 % bolesnika ali 50 % njih razvije simptome u prvih 6 meseci nakon injektiranja (Simić i Skrobić, 2015). Naknadna aplikacija toksina je moguća ali sa posledičnom inflamatornom reakcijom i kasnije razvojem fibroze što može biti

kontraindikacija za eventualnu primenu hirurške intervenije ako simptomi i dalje perzistiraju.

Peroralna endoskopska ezofagokardiomiomiomi (POEM)

Poslednjih nekoliko godina, pojavila se hibridna tehnika (izmedju endoskopskog i hirurškog) u lečenju ahalazije kombinujući endoskopski pristup, sa primenom hirurških metoda. Napredna endoskopska tehnika u lečenju ahalazije zasniva se na peroralnim uvođenjem instrumenta i presecanjem mišićnih vlakana distalnog segmenta jednjaka i regije DES-a ali bez hirurškog kreiranja želudačne manžetne, što zapravo predstavlja peroralnu endoskopsku miotomiju (POEM). S obzirom da se ne fundoplikacija ne izvodi, u postoperativnom praćenju bolesnika veoma čest rezidualni simptom je osećaj regurgitacije, pa čak i novonastalom refluku.

Prvi korak ove procedure je primena endoskopske submukozne injekcije fiziološkog rastvora, približno 12 cm proksimalno od skvamocilindričnog prelaza, kako bi se zatim načinila longitudinalna incizija mukoze dužine 2 cm. Uvodeći endoskop, formira se submukozni kanal na prednjoj strani jednjaka sve do kardije želuca. Posebno se vodi računa da ne dođe do povrede mukoze, i to najviše u ezofagogastričnom prelazu gde je submukozni prostor dosta uži. Dodatne injekcije fiziološkog rastvora omogućavaju bezbedniju disekciju tako što povećavaju udaljenost između mukoze i cirkularnog mišića. Kada se kanal formira, vrši se selektivna miotomija cirkularnog mišića elektrokauterizacijom, minimalne dužine od 6 cm na ezofagusu i 3 cm distalno do kardije.

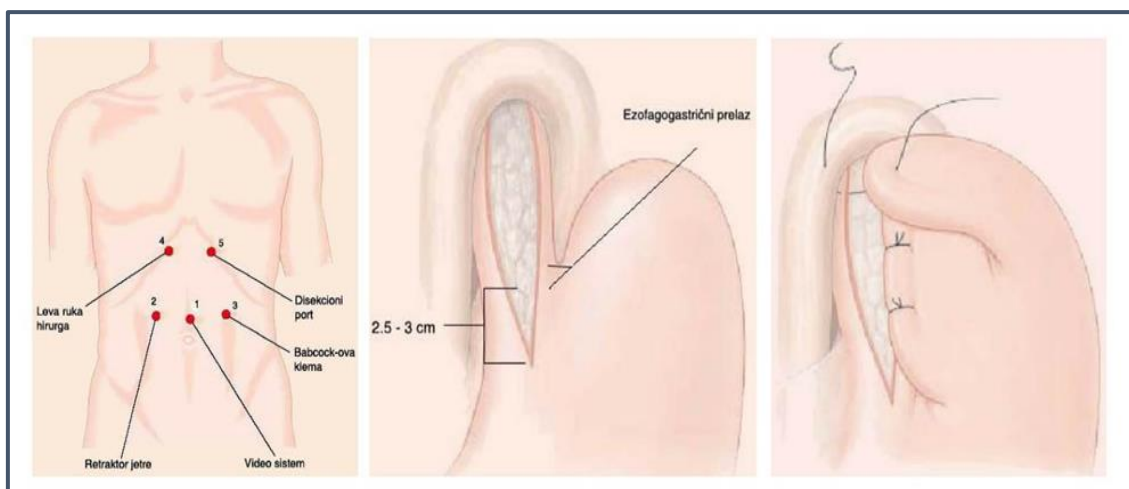
Prvi izveštaji uspešnosti ove procedure u prospektivnim kohortnim studijama pacijenata sa ahalazijom, iznose više od 90% rezolucije disfagije. Međutim, to je endoskopski jako zahtevna tehnika, a osnovni problem je izrazito visok stepen gastroezofagealnog refluka koji se javlja kod oko 50% pacijenata. Jasno je da se radi o tehnici koja obećava, ali njenu relativnu efikasnost u pogledu dugoročne kontrole disfagije, progresije dilatacije jednjaka i postterapijskog refluka, treba još dokazati.

Hirurško lečenje

Imajući u vidu skromene efekte konzervativne terapije kao i nedostatke endoskopske balon dilatacije, poslednjih nekoliko godina hirurško rešavanje problema

ahalazije postaje dominantan vid lečenja.. Danas su definisane četiri grupe blesnika kod kojih hirurški vid lečenja predstavlja primarni vid lečenja: bolesnici do 40 godina starosti; bolesnici primarno lečeni endoskopskom balon dilatacijom i/ili injekcijama toksina botulinuma a koji i dalje imaju perzistentne simptome; bolesnici sa visokim rizikom za pneumatsku dilataciju tj. oni koji su već imali neku od operacija u regiji DES-a; kao i bolesnici koji na lični zahtev žele da reše problem hirurškim pristupom (Simić i Skrobić, 2015).

Osnovni standard hirurškog lečenja ahalazije danas predstavlja laparoskopiska miotomija sa fundoplikacijom (Patti and Fisichella, 2014). Od kada je počela da se koristi 2001. godine, laparoskopiska miotomija kao minimalno invazivna procedura je postala “zlatni standard” u terapiji većine bolesnika sa ahalazijom, sa značajno skraćenim vremenom hospitalizacije, bržim vremena oporavka bolesnika, kao i sa odličnim dugororčnim kliničkim odgovorom i minimalnom stopom morbiditeta i mortaliteta (Peillon, et al, 2001; Arain, et al, 2004; Bloomston, et al, 2004).



Slika 9. Shematski prikaz laparoskopiske miotomije po Heller-u sa pozicioniranjem prednje parcijalne fundoplikacije po Dor-u. ACS Surgery: Principles and Practice. Pallazzo F. Fisichella PM. Patti M. Minimally Invasive Esophageal Procedures.

Laparoskopiska Heller-ova miotomija (LHM) se sastoji u ekstramukoznom presecanju svih mišićnih snopova duž čitavog terminalnog jednjaka, kardije i subkardijalnog dela želuca što dovodi do razmicanja mišićnog sloja sa obe strane incizije i posledičnog proširenja lumena. Incizija se kreira uzdužno na prednjem zidu jednjaka i zahvata čitav distalni jednjak i ulazi aboralnim krajem na prednji zid

subkardijalnog dela želuca (Brunicardi, et al, 2014). Najbolji rezultati se postižu miotomijom u ukupnoj kranio-kaudalnoj dužini od 8 cm, sa produžavanjem distalne ivice miotomije za oko 3 cm od EGP uz dodavanje prednje parcijalne fundoplikacije po Dor-u. Neophodno je da se prilikom operacije ne naruši prirodna gastroezofagelana barijera koja sprečava regurgitaciju i refluks, pa je od značaja načiniti minimalnu disekciju EG spoja sa očuvanjem frenoezofagealne membrane, tzv ograničena disekcija hijatusa (Simić i Skrobić, 2015). S obzirom da je načinjena hirurška destrukcija donjeg ezofagealnog sfinktera, neophodno je nakon LHM načiniti antirefluksnu hiruršku procedure. U cilju sprečavanja gastroezofagealnog refluksa najčešće se koriste prednja ili zadnja parijalna fundoplikaija (Dor-ova, odnosno Toupet-ova antirefluksna procedura) ili, kod dekompenzovane faze ahalazije, ezofagofundogastropeksija



Slika 10. Radiografski prikaz pasaže barijumskog kontrastnog sredstva koji uredno pasira regiju miotomije sa fundoplikacijom koja se prikazuje kao tubularna struktura

(rekonstrukcija His-ovog ugla po metodi Lortat-Jacob) (Slika 9).

Najčešće već prvog postoperativnog dana načini se kontrolna radiografija jednjaka kako bi se proverilo da li eventualno postoji fistulizacija i kakav je stepen opstrukcije na nivou EGP-a (Slika 10). Nakon operacije bolesnik započinje sa unosom tečnosti sledećeg dana, da bi narednih dana progresivno pojačavao specijalno dizajniran tip ishrane. Intrahospitalni boravak je u proseku 48 časova, s tim što se prvog postoperativnog dana uvek načini kontrolna radiografija sa gastrografinom, kako

bi se proverila prolaznost mesta miotomije. Svakodnevnim životnim aktivnostima bolesnici su u stanju da se vrata nakon 7 do 14 dana. Simptomi se povlače kod 90-95% operisanih bolesnika u prvih pet postoperativnih godina, da bi se u narednih 5 godina ta stopa smanjila na 80-90% (Inoue, et al, 2010). Ova hirurška procedura obezbeđuje

dugotrajnije i bolje (u poređenju sa drugim vidovima lečenja koja smo pomenuli) asimptomatsko stanje usled adekvatnog i preciznog hirurškog razdvajanja mišićnih vlakana DES-a a ne njihovo cepanje.

Poboljšanje simptoma se javlja kod 90-95% pacijenata u periodu od 5 godina, a kod 80-90% pacijenata u periodu od 10 godina. Povratak simptoma se uglavnom javlja tokom prve 2-3 godine, i to najčešće zbog fibroze distalnog kraja miotomije ili zbog gastroezofagealnog refluksa. S obzirom da ni starije životno doba ni dijametar jednjaka ne utiču na uspešnost LHM, ova procedura se može vršiti i kod starijih, i kod pacijenata sa dilatiranim i sigmoidnim jednjakom, dok ezofagektomija dolazi u obzir jedino u slučaju neuspeha ove procedure. Postoperativni gastroezofagealni refluks se javlja kod 25-35% pacijenata, i obično se dobro kontroliše medikamentozno.

Kao i u drugim oblastima hirurgije i robotska hirurgija će verovatno imati značajno mesto u hirurgiji ahalazije, ali detaljne randomizirane kliničke studije moraju biti sprovedene kako bi i ovaj vid lečenja zaživeo u rutinskom hirurškom lečenju obolelih od ahalazije.

II CILJEVI ISTRAŽIVANJA

1. Radna hipoteza

Analizom simptomatološkog upitnika, kao i morfoloških i funkcionalnih karakteristika jednjaka vizualizovanih primenom radioloških metoda (rendgenskog pregleda sa VDBE, CT i fMR), pre i nakon hirurške intervencije, moguće je načiniti pouzdanu predikciju funkcionalnog i simptomatskog ishoda hirurškog lečenja kod bolesnika sa ahalazijom.

2. Ciljevi istraživanja

- 1.** Proceniti kliničku vrednost simptomatološkog upitnika.
- 2.** Definisati parametre savremene radiološke dijagnostike (rendgenskog pregleda sa VDBE-a, MDCT i fMR), značajne za utvrđivanje podtipova ahalazije, u korelaciji sa nalazima manometrije i simptomima.
- 3.** Utvrditi prediktivni značaj parametara savremene radiološke dijagnostike na simptomatski i funkcionalni ishod hirurškog lečenja.

III MATERIJAL I METODE

Od oktobra 2015. godine do decembra 2016. godine, kohortnu grupu ispitanika je činilo 60 bolesnika sa ahalazijom (34 muškog i 26 ženskog pola, prosečne životne dobi 55 ± 17 sa najmljađim bolesnikom od 20 godina i najstarijim od 87 godina) koji su upućeni na radiološku dijagnostiku u Odsek digestivne radiologije Centra za radiologiju i MR, a potom operisani, posle urađene manometrije, u Centru za hirurgiju jednjaka Klinike za digestivnu hirurgiju (Prva hirurška klinika) Kliničkog centra Srbije. Istraživanje je dizajnirano kao klinička prospektivna studija koja je odobrena od strane Etičkog odbora. Pismena saglasnot svakog bolesnika je dobijana u sklopu ličnog pristanka na planirane dijagnostičke procedure pre započinjanja studije.

Bolesnici koji su uključeni u studiju su morali su da imaju manometrijski potvrđenu ahalaziju što je ujedno bio glavni kriterijum za uključivanje i prvi dijagnostički pregled u algoritmu. Isključujući kriterijum je bilo postojanje karcinoma jednjaka i kardiije (pseudoahalazija) i drugi poremećaji motiliteta jednjaka (difuzni spazam jednjaka, sklerodermija). Svi bolesnici su podeljeni u tri grupe na osnovu tipa ahalazije koji je procenjen manometrijskim ispitivanjem, prema sledećim kriterijumima (Salvador, et al, 2010):

Tip 1: Minimalna kontraktilnost tela jednjaka sa maksimalnim pritiskom < 30 mmHg

Tip 2: Odustvo peristaltike sa periodima intermitentnih kontrakcija sa pritiskom od 30 mmHg (ovaj tip je najčešći i sreće se u 65 % bolesnika)

Tip 3: Spastična, dugotrajna kontrakcija koja može uključiti celu dužinu tela jednjaka koja se javlja se kod 10 % bolesnika (Boeckxstaens and Zaninotto, 2012).

Simptomatološki upitnik

Korišćen je modifikovani Eckardt-ov simptom-skor sistem (SS) odnosno njegova proširena verzija po Vaezi-ju sa maksimalnim zbirnim SS od 15 (Vaezi et al, 1999). Rezultati simptomatološkog upitnika su dobijeni kao suma zbrova dobijenih po svakom pojedinačnom simptomu: 1) disfagija, 2) regurgitacija, 3) bol iza grudne kosti, kome su na numeričkoj skali dodeljene vrednosti od 0 do 5, po sledećem principu:

1 = jednom mesečno ili ređe

2 = jednom nedeljno ili 3-4 puta mesečno

3 = 2-4 puta nedeljno

4 = jednom dnevno

5 = nekoliko puta dnevno

0 = nema simptoma

Ovakav vid testiranja je zlatni standard za samostalnu procenu subjektivnih tegoba odnosno simptoma svakog individualnog bolesnika koji boluje od ahalazije. Na samom početku lečenja, kao i tokom vremena praćenja u postoperativnom periodu, svaki bolesnik popunjava unapred formiran upitnik. Upitnik se sastoji od nekoliko zatvorenih pitanja koja daju podatke o učestalosti i intenzitetu javljanja gore navedenih simptoma.

Maksimalni zbir koji je ujedno i najlošiji prediktivni faktor iznosi 15. Po istom principu računanja preoperativnog i postoperativnog SS, a po određenoj unapred definisanoj formuli, dobili smo procenu uspešnosti LHM-a što se posmatralo kao subjektivno oslobađanje od simptoma i funkcionalni napredak.

Poboljšanje SS u procentima, tri meseca posle operacije, dobijali smo po sledećoj formuli:

$$\% \text{ poboljšanja SS} = [(vrednost \text{ preoperativnog SS} - vrednost \text{ postoperativnog SS}) / vrednost \text{ preoperativnog SS}] \times 100\%$$

U postoperativnom praćenju bolesnika, posmatrali smo opadanje intenziteta i frekvence nestanka simptoma u periodu praćenja od 3 meseca nakon izvedene LHM.

Radiografija pluća i srca

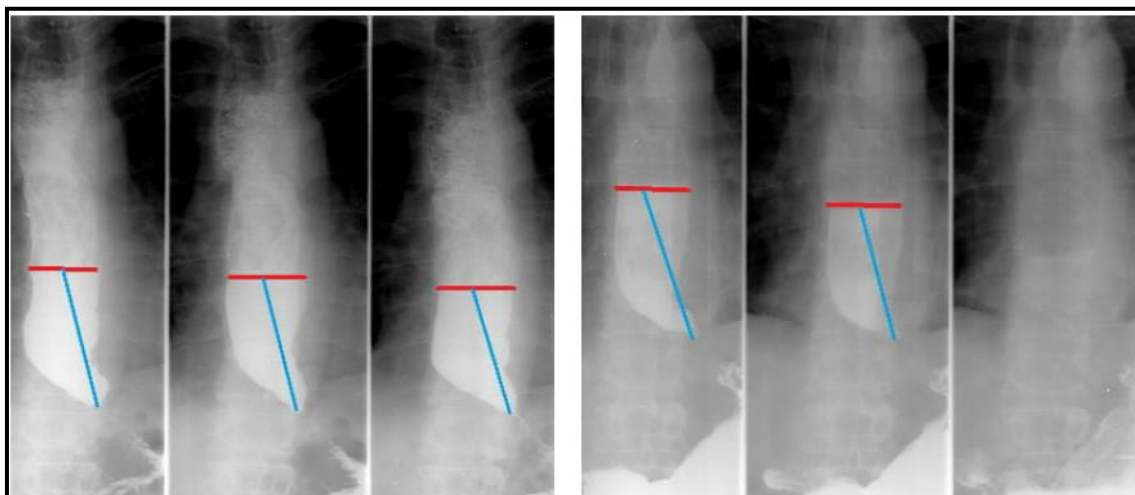
Ekspozicija (Shimadzu, Kyoto, Japan) je vršena u stojećem stavu bolesnika i PA položaju primenom prosečne jačine napona od oko 70 kVp i jačine struje od oko 10 mA. Radiografske slike su beležene na filmu veličine 35 x 43 cm. Analizirana je širina medijastinalne senke, evaluacija parenhima pluća radi detektovanja smanjene transparentije plućnog parenhima. S tim u vezi pod entitetom “smanjene transparentije” svrstavali smo svaku promenu inflamatornog ili opstuktivnog karaktera, bilo da prati anatomsku, odnosno segmentu distribuciju u parenhimu ili ne.

Rendgenski pregled jednjaka barijumskim kontrastnim sredstvom

Pregled je rutinski rađen kod svih bolesnika u sklopu preoperativne pripreme u stojećem stavu (Shimadzu Corp, Kyoto, Japan). Dobijeni radiografski prikazi na eksponiranom filmu, nastali su upotrebom prosečno kVp od 75-85 i mAs od 15-20. Bolesnicima je data suspenzija BaSO₄ u količini od 150-200 ml (Bayer, Berlin, Germany) koju su uzimali per os po tipu sukcesivnih pojedinačnih gutljaja u trajanju od 30-45 sekundi, bez subjektivnog osećaja regurgitacije ili aspiracije. Pregled je praćen fluoroskopijom. Ako je moguće, radiografske slike su načinjene u momentima kada je jednjak bio opušten, a ne u momentu kontrakcije. Bolesnici su bili izloženi X-zracima u AP položaju kao i u oba kosa položaja kako bi se što bolje uočilo eventualno odsustvo peristaltike i zadržavanje kontrastnog sredstva u lumenu jednjaka. Posmatrana je (anti)peristaltika tela jednjaka u sva tri pomenuta položaja, brzina pražnjenja kontrastnog sredstva odnosno njegovo pasiranje kroz regiju DES-a, kretanje stuba kontrasta u oralnom smeru i eventualno pristustvo aspiriranog sadržaja u traheobrinhijalnom stablu.

Vremenski definisana ezofagografija barijumskim kontrastnim sredstvom (VDBE)

Svi bolesnici su eksponirani X-zračenju u stojećem stavu (Shimadzu Corp, Kyoto, Japan) i samo u AP položaju, bez korišćenja kosih projekcija. Dobijeni radiografski prikazi na eksponiranom filmu, nastali su upotrebom pto selne kVp od 75-



Slika 11. Poređenje VDBE-a u 1, 2. i 5. minutu kod istog bolesnika pre operacije i 2 dana postoperativno. Uočava se kompletno ispražnjen jednjak u 5. minutu, nakon miotmiie

85 i mAs od 15-20. U proseku bolesnici su uzimali *per os* između 150 i 200 ml barijum-sulfata. Nakon ispijanja kontrastnog sredstva vršeno je snimanje, bez uzimanja dodatnih gutljaja barijumske suspenzije. Eksponiranje je vršeno u 3 vremenski definisana intervala, odnosno u prvom minutu nakon ingestije barijumske suspenzije, zatim u 2. i 5. minutu. Prečnik jednjaka je meren u njegovom najširem delu, najčešće između karine i DES-a u koronalnoj ravni, a isto se odnosilo na merenje visine stuba barijumskog kontrasta koja je merena u kranio-kaudalnom dijametru. Gornja margina je definisana kao kranijalna zona homogenosti barijum-sulfata (iznad nje nije se uočavala homogenost suspenzije usled prisustva vazduha) dok je kaudalna margina upravo bila regija koničnog suženja lumena jednjaka po tipu “mišijeg repa”, odnosno regija DES-a. Ova merenja su vršena u sva tri vremenska intervala, kako preoperativno tako i postoperativno. Vršeno je poređenje visine i širine stuba barijumskog kontrastnog sredstva u 1, 2. i 5. minutu, preoperativno i postoperativno (Slika 11), kao i analiza stepena smanjenja visine i širine barijumskog stuba u postoperativnom periodu od 1. do 5. minuta u odnosu na tip ahalazije.

Endoskopski pregled jednjaka

Pregled bolesnika sa ahalazijom je radjen fleksibilnim endoskopom (Olympus Evis Exera II CV-180, Japan). Kod klasične ahalazije endoskopski nalaz ukazivao je na dilatirano telo jednjaka sa naslagama ostataka hrane na izrazito bleđoj mukozi. U velikom broju slučajeva neophodno je pre sprovođenja endoskopske procedure načiniti detaljnu lavažu i evakuaciju ostataka hrane, čime se smanjuje rizik od aspiracije. EGP je jako stegnut, u konstantnom tonusu, i ne otvara se tokom akta gutanja ili endoskopske insuflacije vazduha. Ponekad se sam EGP ne može proći endoskopom ili se prolazi uz direktno forsiranje samim instrumentom. Povremeno se mogu videti i znaci ezofagitisa u distalnom delu jednjaka koji predstavljaju posledicu dugog zadržavanja hrane, a ne refluksa želudačnog sadržaja.

Stacionarna (konvencionalna) manometrija jednjaka

Pregled jednjaka stacionarnom manometrijom je rađen upotrebom četvorolumenskog katetera (Medtronic® 98 Poligraf ID aparata, USA) sa bočno kreiranim otvorima lokalizovanim na udaljenosti od 5 cm i orijentisanim pod uglom od 90 stepeni međusobno. Nakon plasiranja vrha katetera u želudac, vrši se njegovo povlačenje po 1cm sa registrovanjem zapisa softverskom tehnikom, što se beleži u momentu završenog ciklusa ekspiracije. Zatim se vrši pomeranje senzora tako da najdistalniji bude pozicioniran 3 cm iznad regije DES-a. Kontraktilnost tela jednjaka se procenjuje na osnovu prisustva peristaltike tela koja nastaje kao odgovor nakon unosa 5 ml vode u najmanje 10 odvojenih gutljaja. Upotrebom softverskog programa (Polygram 98 Esophageal Manometry Application) dobija se interpretacija manometrijskog zapisa.

Multidetektorska kompjuterizovana tomografija (MDCT)

Uprkos ograničenjima upotrebe multidetektorske kompjuterizovane tomografije usled značajne doze jonizujućeg zračenja, pokušali smo da regiju od interesa učinimo što manjom, tako da je eksponiran deo uključivao regiju od torakalne aperture (sa obaveznim zahvatanjem apeksa pluća obostrano) do regije gornjeg abdomena

(neposredno ispod projekcije DES-a). Pregled je vršen po unapred napravljenom protokolu upotrebom 64-detektorskog skenera (Toshiba Aquilion CXL). Svi bolesnicima je aplikovano intravensko kontrastno sredstvo iopromida u količini od 80 ml (300 mg iodine/ml, Ultravist, Bayer, Germany) sa per os unosom vode kao negativnog kontrastnog sredstva u količini maksimalno do 150 ml, odnosno koliko su bolesnici ponaosob mogli da tolerišu. Tokom snimanja koje traje svega nekoliko sekundi, bolesnici su u ležećem položaju. Ekspozicija od 120 kVp I 80 mAs je vršena u jednoj kontrastnoj fazi pregleda na 30 sekundi od pika pojave kontrastnog sredstva u lumenu torakalne aorte (postizanje denziteta od 180 HU) što je zapravo portnovenska faza pregleda. Obrada slike je vršena na Vitrea radnim stanicama preseccima debljine 1 mm u multiplanarnoj rekonstrukciji (aksijalna, koronalna i sagitalna ravan) interpretacijom dva radiologa.

MDCT pregled urađen je u 51 bolesnika. Zbog anamnestički prijavljene suspektne alergijske reakcije na jedno kontrastno sredstvo (5) i visoke vrednosti azotnih materija (4), ukupno 9 bolesnika nije pregledano MDCT-om.

Kvantitativna analiza zida jednjaka se odnosila na njegovu debljinu, koja je merena u aksijalnoj ravni u sledećim nivoima: torakalni jednjak (telo jednjaka) i 3 cm neposredno iznad očekivane projekcije kardije (DES). Posmatranjem zida tela jednjaka u celini sa morfološkog aspekta analizirane su atributivne karakteristike samog zida po sledećem kriterijumu: glatka ili nodularna/lobulirana kontura zida i simetrično ili asimetrično zadebljanje zida posmatrano u bilo kom nivou jednjaka, takođe u odnosu na već definisana tri tipa ahalazije.

Prisustvo ili odsustvo dilatacije lumena jednjaka je definisano kao promer lumena u najširem delu tela jednjaka preko 25 mm (Berkovich GY et al 2000). Širina lumena jednjaka je merana kao maksimalni dijametar lumena u njaširem delu tela jednjaka.

Sa druge strane, evaluacijom plućnog parenhima u tzv. »plućnom prozoru« analizirali smo promene koje daju povišen denzitet po tipu "mlečnog stakla", "tree-in-bud" promene, zone konsolidacije parenhima (intersticijske, segmentne i lobarne), plućni kolaps.

U tzv. »medijastinalnom prozoru« smo analizirali kompresivne efekte dilatiranog jednjaka na traheju i levu pretkomoru srca.

Magnetna rezonanca (MR)

, MR pregled je urađen u 44 bolesnika u ispitivanoj grupi. Isključujući faktori za pregled MR-om su bili: nedostupnost MR skenera u trenutku planiranog pregleda (7), klaustrofobija (3), nemogućnost gutanja u leženjem položaju (4) i prisustvo delova metala u telu (2), zbog čega ukupno 16 pacijenata nije pregledano MR-om.

Unapred planiran protokol MR pregleda je obuhvatao skeniranje grudnog koša i gornjeg dela abdomena (1.5 T General Electric, USA) sledećim sekvencama:

1. "breath-hold" SSFSE-T2w sekvence grudnog koša i gornjeg abdomena u koronalnoj i aksijalnoj ravni, sa preseccima debljine 5 mm i interslajsnom debljinom od 1 mm
2. 2D-FIESTA-T2w sekvence samog jednjaka u sagitalnoj i koronalnoj ravni preseccima debljine 6 mm i interslajsnom debljinom od 0 mm
3. cine-2D-FIESTA-T2w u seriji, u sagitalnoj i koronalnoj ravni, u regiji najveće širine lumena tela jednjaka, debljine predeka od 20 mm, koja je uzastopno snimana sa 50 ponavljanja skeniranja tokom gutanja vode u količini od 30 ml, u ukupnom trajanju od oko 1 minut (fMR)

(Anti)peristaltika jednjaka je interpretirana vizualizacijom istovremene kontrakcije i relaksacije (simultane kontrakcije) u „cine mode“ u T2-weighted sekvenci tokom izvođenja MR fluoroskopije, u sagitalnoj i koronarnoj ravni. Posmatrano je prisustvo ili odsustvo tortuoznosti tela jednjaka, prisustvo tečnog sadržaja i ostataka hrane u lumenu jednjaka, pražnjenje tela jednjaka. Debljina zida jednjaka merena je u na poprečnim preseccima u srednjem delu jednjaka (telo) kao i segmentu DES-a, a širina lumena kao maksimalni dijametar u najširem delu tela jednjaka.

Hirurško lečenje

Svi bolesnici su nakon navedene dijagnostičke obrade bili podvrgnuti hiruškom lečenju ahalazije, odnosno laparoskopskoj miotomiji po Heller-u. Operacija se sastojala od ektramukoznog presecanja svih mišićnih snopova duž čitavog terminalnog jednjaka, kardije i subkardijalnog dela želuca u ukupnoj dužini od oko 8 cm, što omogućava razmicanje mišićnog sloja sa obe strane incizije i posledičnog proširenja lumena.

Incizija se kreira uzdužno na prednjem zidu jednjaka i zahvata čitav distalni segment sa zahvatanjem prednjeg zida subkardijalnog dela želuca. Produžavanje distalne ivice miotomije za 3 cm od EGP-a, uz dodavanje prednje parcijalne fundoplikacije po Dor-u je rađeno radi očuvanja gastroezofagealne barijere i frenozofagealne membrane, sa ciljem da se spreči gastroezofagealni refluks.

Statistička analiza

Za analizu podataka korišćene su deskriptivne statističke metode, metode za testiranje statističkih hipoteza i metode za ispitivanje zavisnosti. Od deskriptivnih statističkih metoda korišćene su mere centralne tendencije (aritmetička sredina, medijana, mod), mere varijabiliteta (standardna devijacija) i relativni brojevi (pokazatelji strukture). Od metoda za testiranje statističkih hipoteza korišćeni su t-test, hi-kvadrat test i analiza varijanse; a od metoda za analizu zavisnosti koeficijent linearne korelacije, regresiona analiza i testovi slaganja. U cilju procene interne konzistentnosti elemenata simptomatološkog upitnika korišćen je Krombah-ov koeficijent α . Statističke hipoteze su testirane na nivou statističke značajnosti (alfa nivo) od 0,05.

Dovoljan broj jedinica posmatranja za ocenu učestalosti pune eliminacije simptoma, sa koeficijentom pouzdanosti od 0,99, koji je izračunat na osnovu pretpostavljene prosečne učestalosti ispitivane pojave od 90% (Gerzić, 1998; Campos, 2009.), iznosio je 60 ispitanika.

IV REZULTATI

TIP AHALAZIJE

Tabela 1. Distribucija bolesnika prema tipu ahalazije (manometrija)

Tip ahalazije	N	%
Tip 1	21	35,0
Tip 2	33	55,0
Tip 3	6	10,0

Od ukupnog broja bolesnika (n=60), na osnovu nalaza manometrije, tip 1 ahalazije je imao 21 (35,0 %), tip 2 je imalo 33 (55,0 %), a tip 3 je imalo 6 (10,0 %) pacijenata.

DEMOGRAFSKE KARAKTERISTIKE

Polna struktura

Tabela 2. Distribucija bolesnika prema polu u odnosu na tip ahalazije

Pol	Tip 1		Tip 2		Tip 3	
	N	%	N	%	n	%
Ženski	11	52,4	10	30,3	5	83,3
Muški	10	47,6	23	69,7	1	16,7
Ukupno	21	100,0	33	100,0	6	100,0

Utvrđena je statistički značajna razlika u distribuciji prema polu između ispitivanih grupa (Fisherov test tačne verovatnoće; $p=0,030$), sa većom zastupljenošću tipa 2 ahalazije u muškaraca, a tipa 3 u žena.

Životna dob bolesnika

Tabela 3. Distribucija životne dobi bolesnika prema tipu ahalazije

Starost	N	\bar{x}	Sd	med	min	max
Tip 1	21	56,4	17,6	52	20	87
Tip 2	33	51,8	16,6	50	20	78
Tip 3	6	56,8	16,8	62	27	72

Prosečna srednja vrednost životne dobi bolesnika sa ahalazijom iznosi $55,0 \pm 17,0$. U odnosu na tip ahalazije, srednja vrednost starosne dobi kod bolesnika sa tip 1 iznosi $56,4 \pm 17,6$ godina, kod ahalazije tip 2 iznosi $51,8 \pm 16,6$ godina, a kod tip 3 iznosi $56,8 \pm 16,8$ godina.

Nije utvrđena statistički značajna razlika u prosečnoj starosnoj dobi između grupa bolesnika sa različitim tipom ahalazije ($F=0,579$; $df=2,48$; $p=0,564$).

PREOPERATIVNI SIMPTOMI

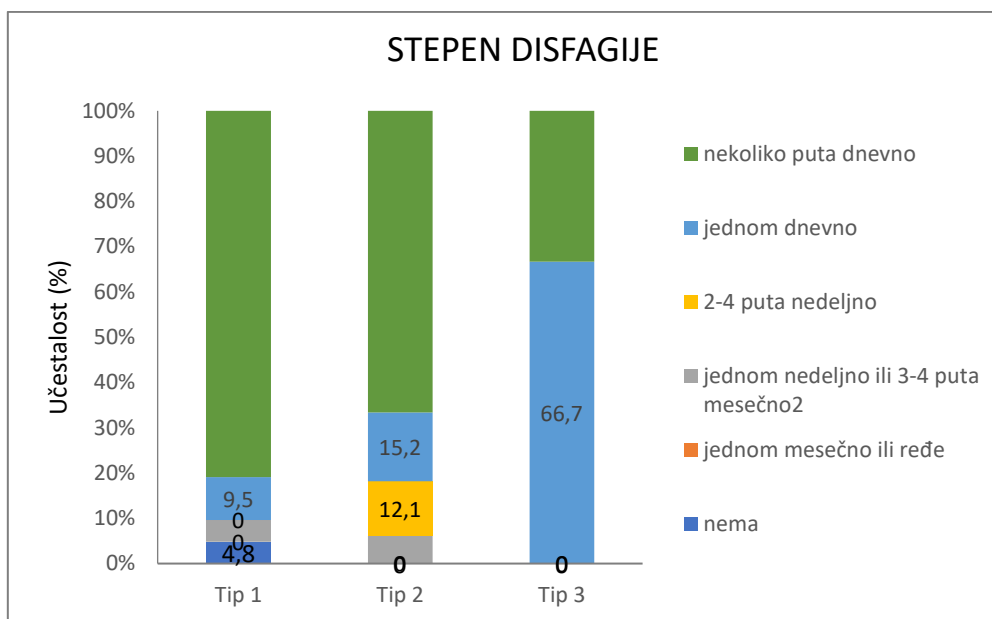
Disfagija

Tabela 4. Distribucija stepena disfagije (SS-broj poena) prema tipu ahalazije

Disfagija pre HLM	Tip 1		Tip 2		Tip 3	
	n	%	n	%	n	%
Nema (0)	1	4,8	0	0,0	0	0,0
1 mesečno ili ređe (1)	0	0,0	0	0,0	0	0,0
1 nedeljno ili 3-4 puta mesečno (2)	1	4,8	2	6,1	0	0,0
2-4 puta nedeljno (3)	0	0,0	4	12,1	0	0,0
1 dnevno (4)	2	9,5	5	15,2	4	66,7
nekoliko puta dnevno (5)	17	81,0	22	66,7	2	33,3
Ukupno	21	100,0	33	100,0	6	100,0

U preoperativnom praćenju najčešći stepen disfagije kod bolesnika sa ahalazijom tip 1 i tip 2 je nekoliko puta dnevno (SS- 5 bodova) (81,0 % prema 66,7 %, respektivno), dok je kod ahalazije tip 3 najučestaliji stepen disfagije jednom dnevno (SS- 4 boda) (66,7 %).

Nije utvrđena statistički značajna razlika u stepenu disfagije (SS) između ispitivanih grupa (hi-kvadrat=3,061;df=2; p=0,216).



Grafikon 1. Distribucija stepena disfagije kod bolesnika pre operacije u odnosu na tip ahalazije.

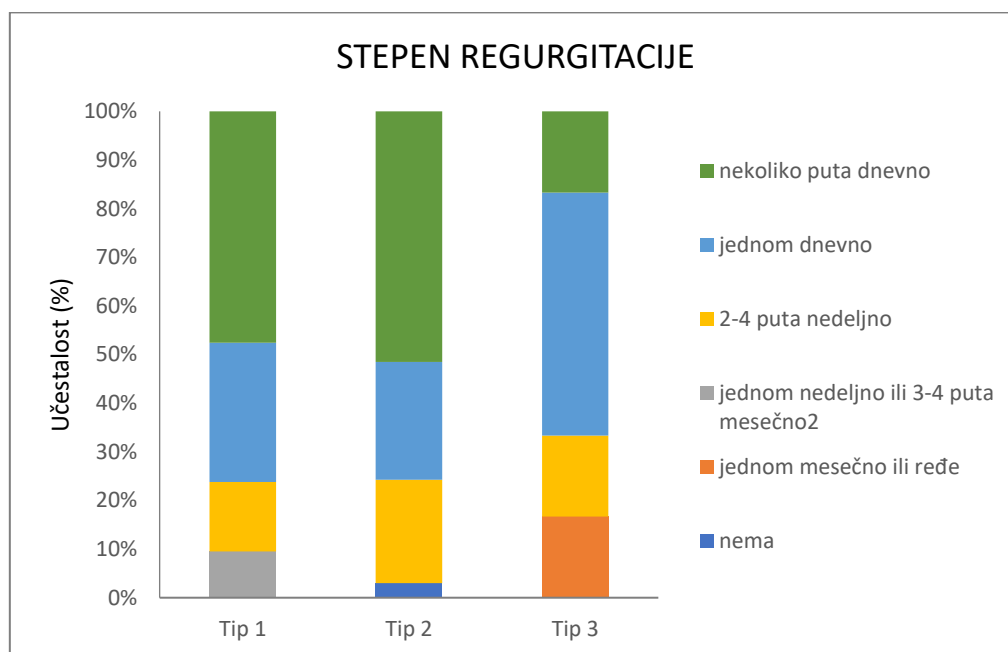
Regurgitacija

Tabela 5. Distribucija stepena regurgitacije (SS-broj poena) prema tipu ahalazije

Regurgitacija pre HLM	Tip 1		Tip 2		Tip 3	
	n	%	n	%	N	%
Nema (0)	0	0,0	1	3,0	0	0,0
1 mesečno ili ređe (1)	0	0,0	0	0,0	1	16,7
1 nedeljno ili 3-4 puta mesečno (2)	2	9,5	0	0,0	0	0,0
2-4 puta nedeljno (3)	3	14,3	7	21,2	1	16,7
1 dnevno (4)	6	28,6	8	24,2	3	50,0
nekoliko puta dnevno (5)	10	47,6	17	51,5	1	16,7
Ukupno	21	100,0	33	100,0	6	100,0

Najčešći stepen regurgitacije kod bolesnika sa ahalazijom tip 1 i tip 2 je nekoliko puta dnevno (SS- 5 bodova) (47,6 % i 51,5 %, respektivno), dok je kod ahalazije tip 3 najčešći stepen regurgitacije jednom dnevno (SS- 4 boda) (50,0 %).

Nije dokazana statistički značajna razlika u stepenu regurgitacije između ispitivanih grupa (hi-kvadrat=1,990; df=2; p=0,370).



Grafikon 2. Distribucija stepena regurgitacije kod bolesnika pre operacije u odnosu na tip ahalazije.

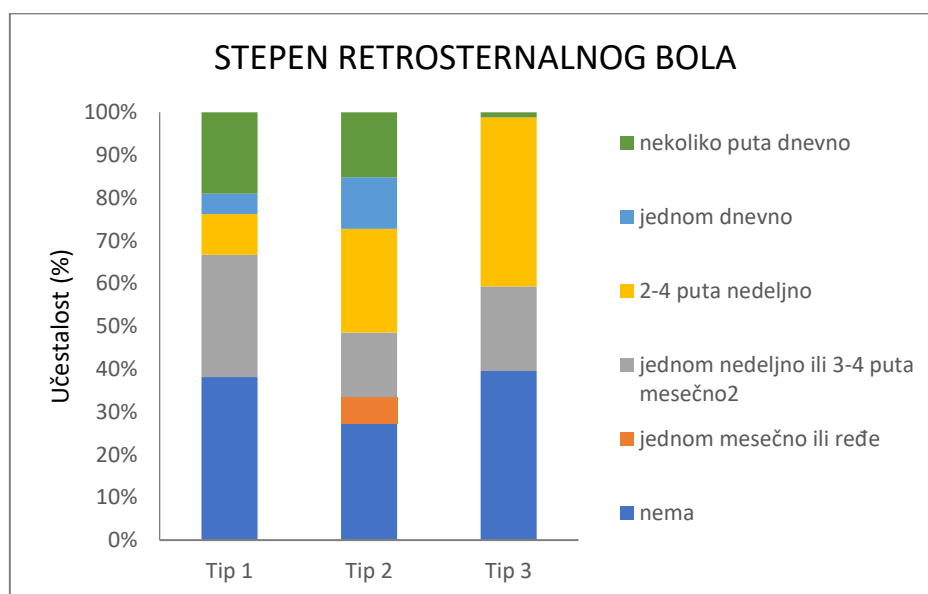
Retrosternalni bol

Tabela 6. Distribucija stepena retrosternalnog bola (SS-broj poena) prema tipu ahalazije

Retrosternalni bol pre HLM	Tip 1		Tip 2		Tip 3	
	n	%	n	%	n	%
Nema (0)	8	38,1	9	27,3	2	33,3
1 mesečno ili ređe (1)	0	0,0	2	6,1	0	0,0
1 nedeljno ili 3-4 puta mesečno (2)	6	28,6	5	15,2	1	16,7
2-4 puta nedeljno (3)	2	9,5	8	24,2	2	33,3
1 dnevno (4)	1	4,8	4	12,1	0	0,0
nekoliko puta dnevno (5)	4	19,0	5	15,2	1	16,7
Ukupno	21	100,0	33	100,0	6	100,0

Veći broj bolesnika sa ahalazijom tip 1 i tip 2 nije imalo senzaciju retrosternalnog bola (SS- 0) (38,1 % i 27,3 %, respektivno), dok je kod ahalazije tip 3, najčešći stepen bio 3 ili 0 (po 33,3 %).

Nije dokazana statistički značajna razlika u stepenu retrosternalnog bola između ispitivanih grupa (hi-kvadrat=0,594; df=2; p=0,743).



Grafikon 3. Distribucija stepena retrosternalnog bola kod bolesnika pre operacije u odnosu na tip ahalazije

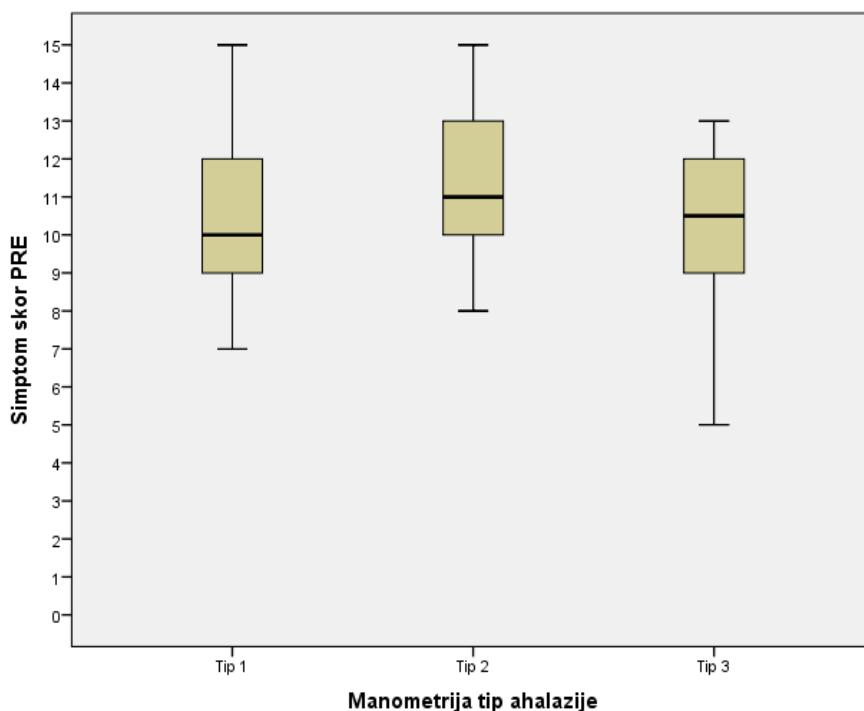
SIMPTOM SKOR PRE OPERACIJE

Tabela 7. Vrednosti ukupnog simptom skora (SS) pre operacije

Ukupni SS pre HLM	n	\bar{x}	sd	med	min	Max
Tip 1	21	10,7	2,1	10	7	15
Tip 2	33	10,9	2,5	11	3	15
Tip 3	6	10,0	2,8	10	5	13

Medijana simptom skora pre operacije kod ahalazije tipa 1 iznosi 10 (opseg 7-15), kod tipa 2 iznosi 11 (opseg 3-15), a kod tipa 3 iznosi 10,5 (opseg 5-13).

Nije utvrđena statistički značajna razlika u medijanama simptom skora pre operacije između ispitivanih grupa (hi-kvadrat=0,815; df=2; p=0,665).



Grafikon 4. Odnos numeričkih vrednosti simptom skora pre LHM, u odnosu na tip ahalazije

Konzistentnost simptomatološkog upitnika

Testiranjem interne konzistentnosti simptomatološkog upitnika po Vaezi-ju koji je korišćen, za dva najčešća simptoma (disfagija i regurgitacija) dobijen je Krombahov koeficijent alfa 0,510, a za sva tri simptoma 0,038.

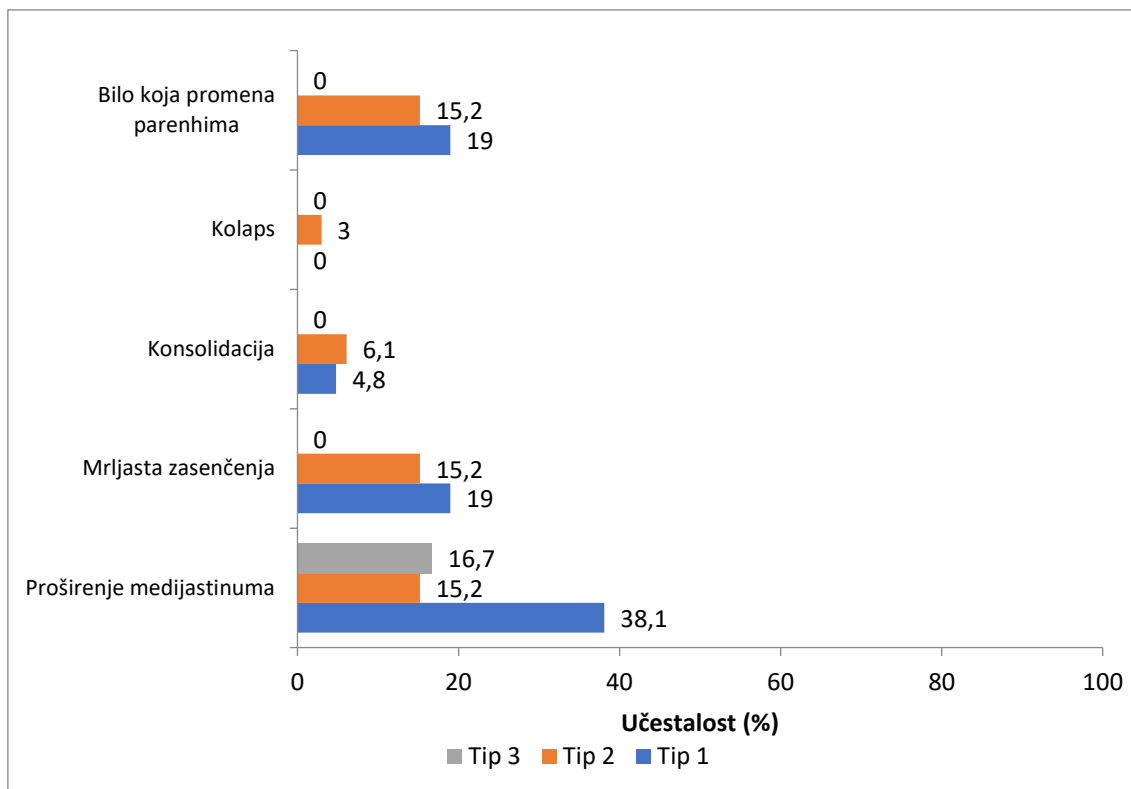
RADIOGRAFIJA PLUĆA I SRCA

Patološki nalaz (proširenje medijastinuma i/ili patološke promene u plućima) na radiografiji pluća i srca je vizualizovan u ukupno 9 bolesnika (17%).

Tabela 8. Distribucija radiografskog nalaza kod bolesnika u odnosu na tip ahalazije

RTG	Tip 1		Tip 2		Tip 3		P
	n	%	N	%	n	%	
Proširenje medijastinuma	8	38,1	5	15,2	1	16,7	0,145
Mrljasta zasenčenja	4	19,0	5	15,2	0	0,0	0,673
Konsolidacija	1	4,8	2	6,1	0	0,0	1,000
Kolaps	0	0,0	1	3,0	0	0,0	1,000
Bilo koja promena u parenhimu pluća	4	19,0	5	15,2	0	0,0	0,673

Nije utvrđena statistički značajna razlika u učestalosti patoloških promena medijastinuma i pluća vidljivih na rendgenskom snimku pluća i srca između pacijenata sa različitim tipom ahalazije ($p > 0.05$).



Grafikon 5. Distribucija radiografskog nalaza u parenhimu pluća kod bolesnika u odnosu na tip ahalazije

VREMENSKI DEFINISANA EZOFAGOGRAFIJA (VDBE)

Procena visine stuba barijumskog kontrastnog sredstva u 1. minutu pre i posle operacije

Tabela 9. Distribucija visine barijumskog kontrastnog sredstva u 1. minutu na VDBE pre i posle operacije u odnosu na tip ahalazije

1. minut	Tip ahalazije	\bar{x}	sd	med	Min	Max	P
pre	Tip 1	17,2	5,8	17	6	30	0,760
	Tip 2	17,4	6,1	18	6	30	
	Tip 3	19,2	3,9	20	14	23	
posle	Tip 1	8,5	4,8	7	0	20	0,037
	Tip 2	6,5	3,8	6	0	14	
	Tip 3	3,7	3,4	3	0	8	

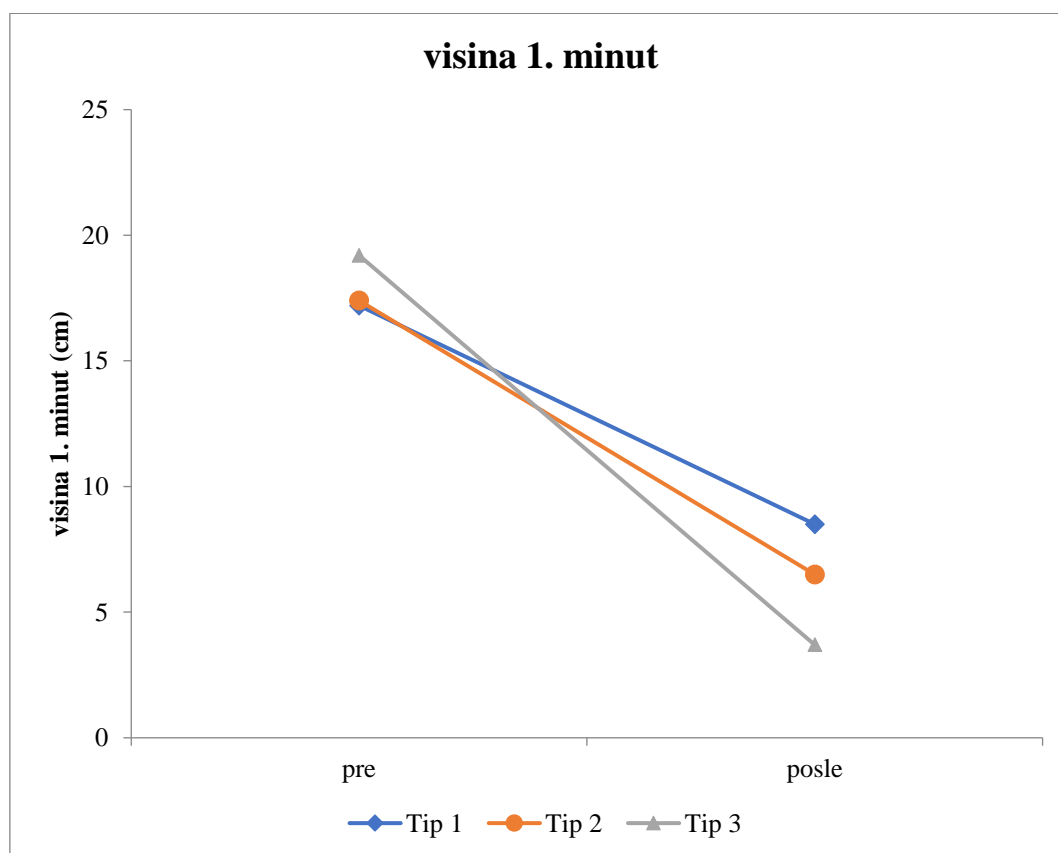
Prosečne vrednosti visine stuba barijumskog kontrastnog sredstva u 1. minutu kod bolesnika sa ahalazijom uključujući sva tri tipa ahalazije, pre i posle operacije navedene su u Tabeli 9.

Nije utvrđena statistički značajna razlika u prosečnim vrednostima visine stuba barijumskog kontrastnog sredstva merenog pre operacije u 1. minutu ($F=0,276$; $df=2,57$; $p=0,760$) u odnosu na tip ahalazije.

Utvrđena je statistički značajna razlika u prosečnim vrednostima visine barijumskog kontrastnog sredstva merenog posle operacije u 1. minutu ($F=3,491$; $df=2,57$; $p=0,037$) u odnosu na tip ahalazije.

Statistički značajna razlika postoji između bolesnika sa ahalazijom tip 1 i tip 3 ($p=0,038$), a nema statistički značajne razlike između tipa 1 i tipa 2 ($p=0,223$) i tipa 2 u odnosu na tip 3 ($p=0,266$).

Sveukupne razlike između grupa u 1. minutu pre i posle operacije



Grafikon 6. Sveukupne razlike u vrednostima visine stuba barijumskog kontrastnog sredstva merenog pre i posle operacije u 1. minutu, u odnosu na tip ahalazije.

Sveukupno, za sve tri grupe došlo je do statistički značajne promene (smanjenja) visine stuba barijumskog kontrastnog sredstva merenog pre i posle operacije ($F=164,032$; $p<0,001$).

Sveukupno u posmatranom periodu, između grupa nije utvrđena statistički značajna razlika u vrednostima visine stuba barijumskog kontrastnog sredstva ($F=0,378$; $p=0,687$).

Statistički značajna interakcija je utvrđena između grupa i promene vrednosti visine stuba barijumskog kontrastnog sredstva tokom ispitivanog perioda ($F=3,606$; $p=0,034$).

Procena visine stuba barijumskog kontrastnog sredstva u 2. minutu

Tabela 10. Distribucija visine barijumskog ks u 2. minutu na VDBE pre i posle operacije u odnosu na tip ahalazije

2. minut	Tip ahalazije	sd	med	min	max	P
pre	Tip 1	16,5	5,7	17	6	30
	Tip 2	15,8	6,6	15	0	30
	Tip 3	17,5	5,3	17	10	23
posle	Tip 1	7,4	4,5	7	0	19
	Tip 2	5,3	3,3	5	0	13
	Tip 3	2,2	2,7	1	0	6

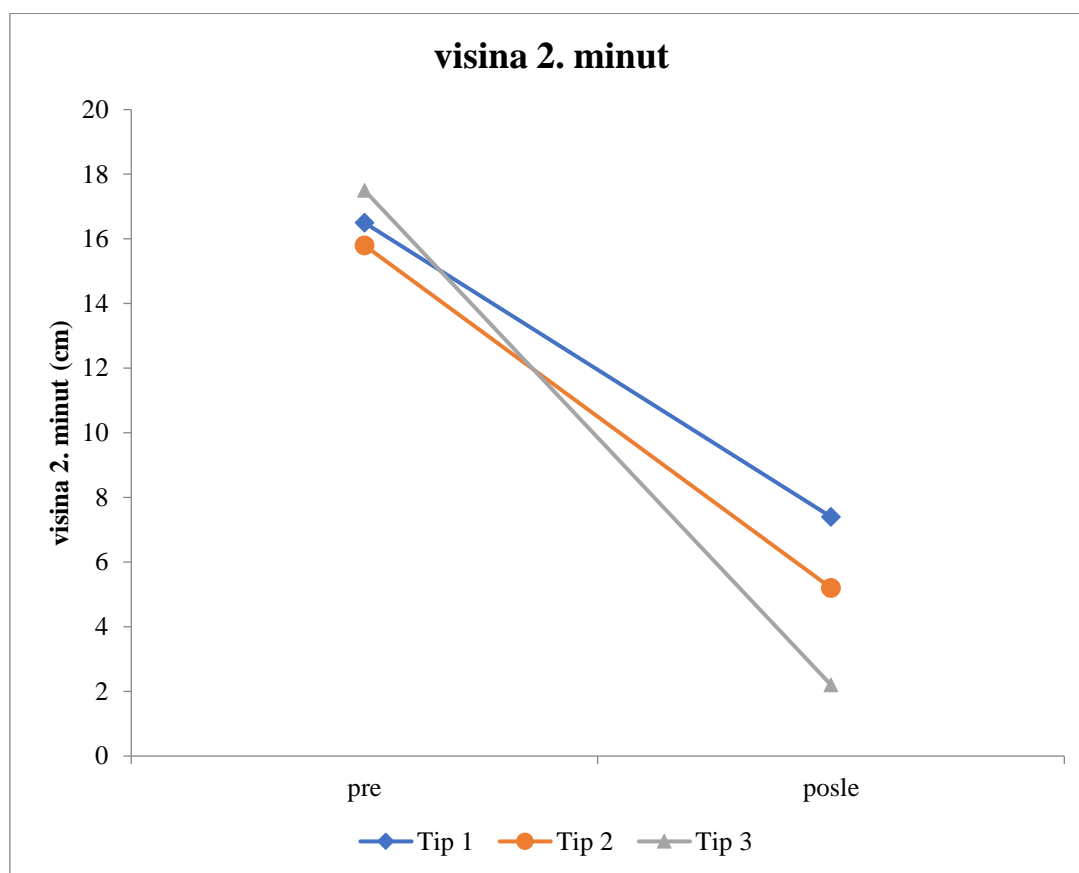
Prosečne vrednosti visine stuba barijumskog kontrastnog sredstva u 2. minutu kod bolesnika sa ahalazijom uključujući sva tri tipa pre i posle operacije, navedene su u gore navedenoj tabeli 10.

Nije utvrđena statistički značajna razlika u prosečnim vrednostima visine stuba barijumskog kontrastnog sredstva merenog pre operacije u 2. minutu ($F=0,245$; $df=2,57$; $p=0,784$) u odnosu na tip ahalazije.

Utvrđena je statistički značajna razlika u prosečnim vrednostima visine barijumskog kontrastnog sredstva merenog posle operacije u 2. minutu ($F=5,962$; $df=2,57$; $p=0,010$) u odnosu na tip ahalazije.

Statistički značajna razlika je utvrđena između bolesnika sa ahalazijom tip 1 i tip 3 ($p=0,011$), a nema statistički značajne razlike između tip 1 i tip 2 ($p=0,125$) i tip 2 i tip 3 ($p=0,152$).

Sveukupne razlike između grupa u 2. minutu pre i posle operacije



Grafikon 7. Sveukupne razlike u vrednostima visine stuba barijumskog kontrastnog sredstva mereno pre i posle operacije u 2. minutu, u odnosu na tip ahalazije.

Sveukupno, za sve grupe došlo je do statistički značajne promene vrednosti (smanjenja) visine stuba barijumskog kontrastnog sredstva merenog pre i posle operacije ($F=190,764$; $p<0,001$).

Sveukupno u posmatranom periodu, između grupa nije utvrđena statistički značajna razlika u vrednostima visine stuba barijumskog kontrastnog sredstva ($F=0,874$; $p=0,423$).

Statistički značajna interakcija je utvrđena između grupa i promene vrednosti visine stuba barijumskog kontrastnog sredstva tokom ispitivanog perioda ($F=3,421$; $p=0,040$).

Procena visine stuba barijumskog kontrastnog sredstva u 5. minutu

Tabela 11. Distribucija visine barijumskog ks u 5. minutu na VDBE pre i posle operacije u odnosu na tip ahalazije

5.minut	Tip ahalazije	\bar{x}	sd	med	min	max	P
pre	Tip 1	15,4	5,4	16	6	25	0,416
	Tip 2	13,9	5,8	14	0	25	
	Tip 3	11,8	10,1	14	0	23	
posle	Tip 1	5,0	3,7	5	0	12	0,009
	Tip 2	3,7	3,1	3	0	13	
	Tip 3	0,2	0,4	0	0	1	

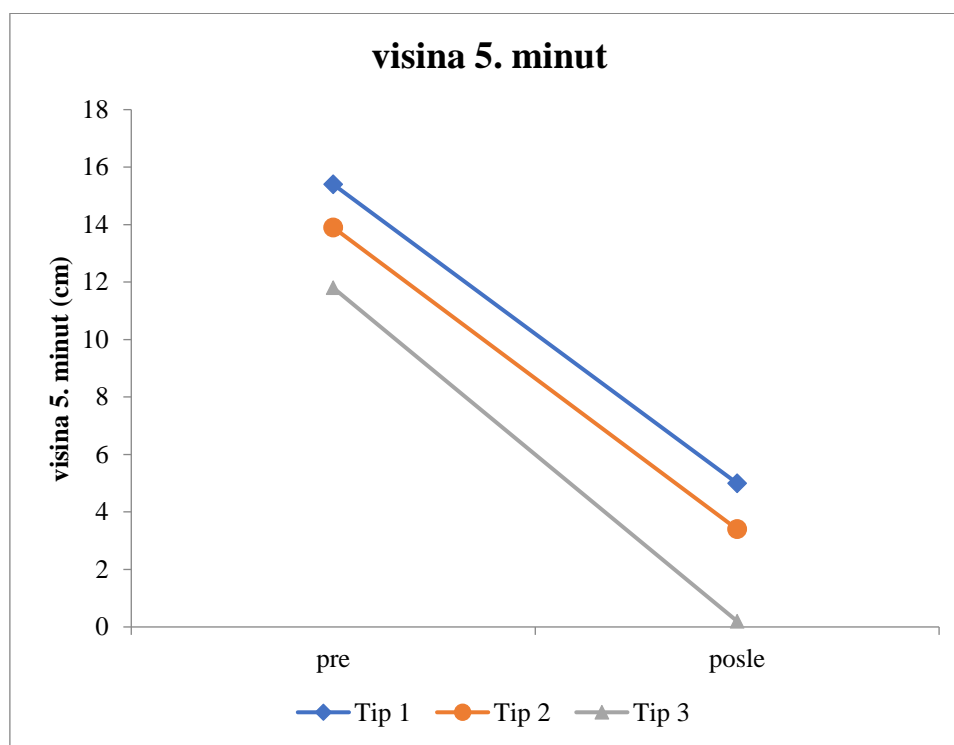
Prosečne vrednosti visine stuba barijumskog kontrastnog sredstva u 5. minutu kod bolesnika sa ahalazijom uključujući sva tri tipa pre i posle operacije navedene su u tabeli 11.

Nije utvrđena statistički značajna razlika u prosečnim vrednostima visine stuba barijumskog kontrastnog sredstva merenog pre operacije u 5. minutu ($F=0,890$; $df=2,57$; $p=0,416$) u odnosu na tip ahalazije.

Statistički značajna razlika je nađena u prosečnim vrednostima visine barijumskog kontrastnog sredstva mereno posle operacije u 5. minutu ($F=5,179$; $df=2,57$; $p=0,009$) u odnosu na tip ahalazije.

Statistički značajna razlika je nađena između bolesnika sa ahalazijom tip 1 i tip 3 ($p=0,006$) i tip 2 i tip 3 ($0,044$), a nije utvrđena između tip 1 i tip 2 ($p=0,314$).

Sveukupne razlike između grupa u 5. minutu pre i posle operacije



Grafikon 8. Sveukupne razlike u vrednostima visine stuba barijumskog kontrastnog sredstva mereno pre i posle operacije u 5. minutu, u odnosu na tip ahalazije

Sveukupno, za sve grupe došlo je do statistički značajne promene vrednosti (smanjenja) visine stuba barijumskog kontrastnog sredstva merenog pre i posle operacije ($F=144,622$; $p<0,001$).

Sveukupno u posmatranom periodu, između grupa nije nađena statistički značajna razlika u vrednostima visine stuba barijumskog kontrastnog sredstva ($F=2,543$; $p=0,088$).

Nije utvrđena statistički značajna interakcija između grupa i promene vrednosti visine stuba barijumskog kontrastnog sredstva tokom ispitivanog perioda ($F=0,170$; $p=0,844$).

Procena širine stuba barijumskog kontrastnog sredstva

Tabela 12. Distribucija širine barijumskog ks u 1. minutu na VDBE pre i posle operacije u odnosu na tip ahalazije

1. minut	Tip ahalazije	\bar{x}	sd	med	Min	max	P
pre	Tip 1	5,3	1,1	5	4	8	0,009
	Tip 2	5,3	1,7	5	3	10	
	Tip 3	3,3	0,9	3	2	4	
posle	Tip 1	3,3	1,5	3	1	8	0,018
	Tip 2	2,9	1,3	3	0	7	
	Tip 3	1,4	0,5	1	1	2	

Prosečne vrednosti širine stuba barijumskog kontrastnog sredstva u 1. minutu kod bolesnika sa ahalazijom uključujući sva tri tipa pre i posle operacije navedene su u tabeli 12.

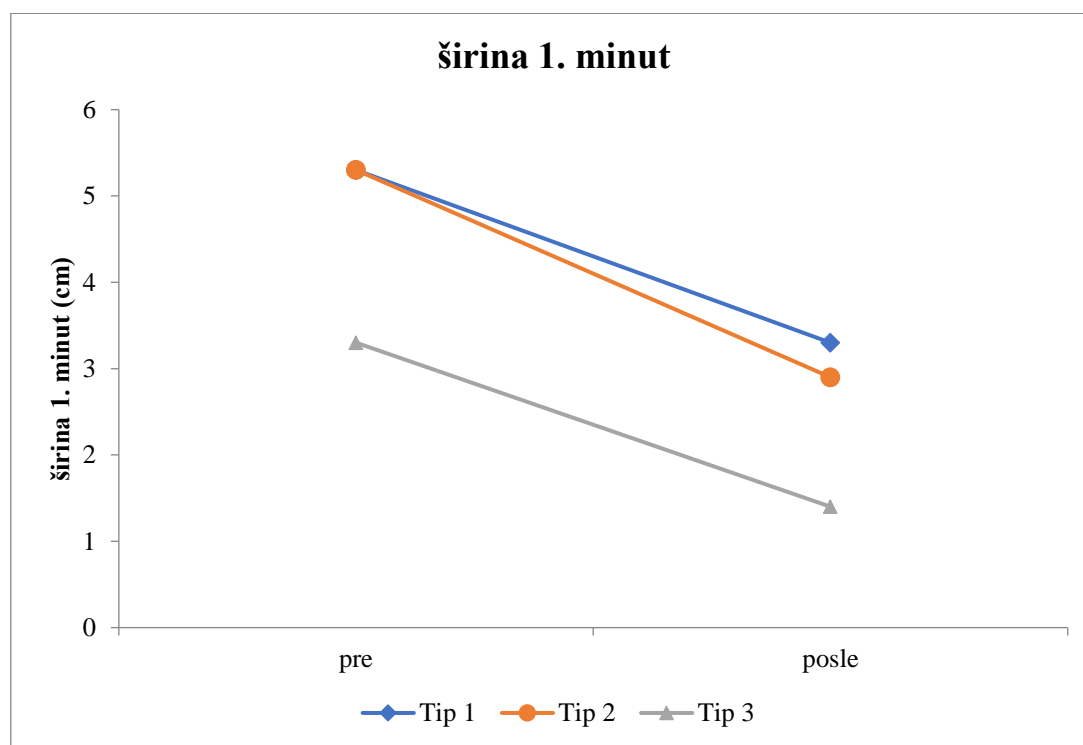
Nije nađena statistički značajna razlika u prosečnim vrednostima širine stuba barijumskog kontrastnog sredstva merene pre operacije u 1. minutu ($F=5,097$; $df=2,57$; $p=0,009$) u odnosu na tip ahalazije.

U preoperativnom praćenju utvrđena je statistički značajna razlika između tip 1 i tip 3 ($p=0,013$) i tip 2 i tip 3 ($p=0,008$), a statistički značajna razlika nije nađena između tip 1 i tip 2 ($p=0,998$).

Nađena je statistički značajna razlika u prosečnim vrednostima širine stuba barijumskog kontrastnog sredstva merene posle operacije u 1. minutu ($F=4,324$; $df=2,57$; $p=0,018$) u odnosu na tip ahalazije.

U postoperativnom praćenju nije nađena statistički značajna razlika između tip 1 i tip 3 ($p=0,013$) i tip 2 i tip 3 ($p=0,045$), a statistički značajna razlika nije nađena između tip 1 i tip 2 ($p=0,598$).

Sveukupne razlike između grupa u 1. minutu



Grafikon 9. Sveukupne razlike u vrednostima širine stuba barijumskog kontrastnog sredstva mereno pre i posle operacije u 1. minutu, u odnosu na tip ahalazije

Sveukupno, za sve grupe došlo je do statistički značajne promene vrednosti (smanjenja) širine stuba barijumskog kontrastnog sredstva merene pre i posle operacije ($F=122,601$; $p<0,001$).

Sveukupno u posmatranom periodu, između grupa nije nađena statistički značajna razlika u vrednostima širine stuba barijumskog kontrastnog sredstva ($F=5,439$; $p=0,007$).

Utvrđena je statistički značajna interakcija između grupa i promene vrednosti širine stuba barijumskog kontrastnog sredstva tokom ispitivanog perioda ($F=1,117$; $p=0,334$).

Procena širine stuba barijumskog kontrastnog sredstva u 2. minutu

Tabela 13. Distribucija širine barijumskog ks u 2. minutu na VDBE pre i posle operacije u odnosu na tip ahalazije

2. minut	Tip ahalazije	\bar{x}	Sd	med	min	max	P
pre	Tip 1	5,0	1,2	5	3	8	0,020
	Tip 2	4,9	1,8	5	2	10	
	Tip 3	3,0	0,9	3	2	4	
posle	Tip 1	3,0	1,6	2	1	8	0,029
	Tip 2	2,6	1,3	2	0	7	
	Tip 3	1,3	0,4	1	1	2	

Prosečne vrednosti širine stuba barijumskog kontrastnog sredstva u 2. minutu kod bolesnika sa ahalazijom uključujući sva tri tipa pre i posle operacije navedene su u tabeli 13.

Utvrđena je statistički značajna razlika u prosečnim vrednostima širine stuba barijumskog kontrastnog sredstva merene pre operacije u 2. minutu ($F=4,201$; $df=2,57$; $p=0,02$) u odnosu na tip ahalazije.

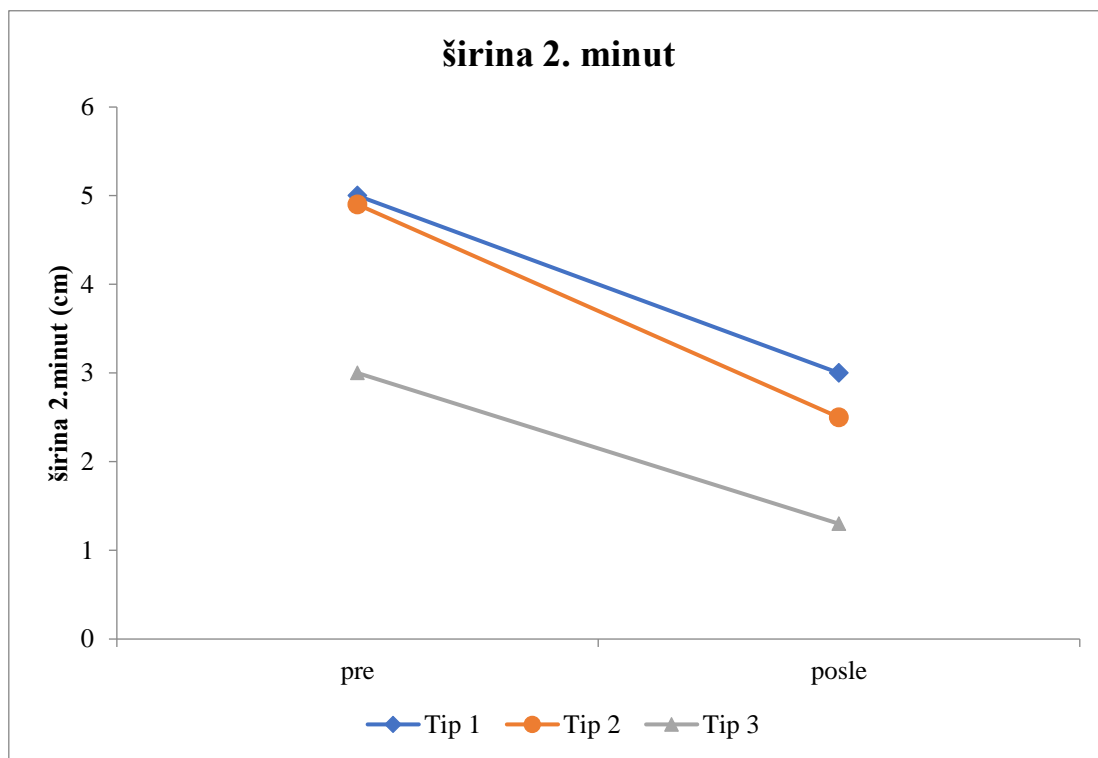
U preoperativnom praćenju nađena je statistički značajna razlika između tip 1 i tip 3 ($p=0,020$) i tip 2 i tip 3 ($p=0,022$), a nije nađena statistiki značajna razlika između tip 1 i tip 2 ($p=0,963$).

Utvrđena je statistički značajna razlika u prosečnim vrednostima širine barijumskog kontrastnog sredstva merene posle operacije u 2. minutu ($F=3,769$; $df=2,57$; $p=0,029$) u odnosu na tip ahalazije.

U postoperativnom praćenju nađena je statistički značajna razlika između tip 1 i tip 3 ($p=0,022$), a statistiki značajna razlika nije nađena između tip 1 i tip 2 ($p=0,540$) i tip 2 i tip 3 ($p=0,081$).

Sveukupne razlike između grupa u 2. minutu

SVEUKUPNE RAZLIKE IZMEĐU GRUPA



Grafikon 10. Sveukupne razlike u vrednostima širine stuba barijumskog kontrastnog sredstva mereno pre i posle operacije u 2. minutu, u odnosu na tip ahalazije

Sveukupno, za sve grupe došlo je do statistički značajne promene vrednosti (smanjenja) širine stuba barijumskog kontrastnog sredstva merene pre i posle operacije ($F=103,976$; $p<0,001$).

Sveukupno u posmatranom periodu, između grupa utvrđena je statistički značajna razlika u vrednostima širine stuba barijumskog kontrastnog sredstva ($F=4,666$; $p=0,013$).

Nije nađena statistički značajna interakcija između grupa i promene vrednosti širine stuba barijumskog kontrastnog sredstva tokom ispitivanog perioda ($F=0,715$; $p=0,493$).

Procena širine stuba barijumskog kontrastnog sredstva u 5. minutu

Tabela 14. Distribucija širine barijumskog ks u 5. minutu na VDBE pre i posle operacije u odnosu na tip ahalazije

5.minut	Tip ahalazije	\bar{x}	sd	med	min	Max	P
pre	Tip 1	4,9	1,2	5	3	8	0,017
	Tip 2	4,6	2,0	4	0	10	
	Tip 3	2,7	1,0	3	1	4	
posle	Tip 1	2,7	1,6	2	1	8	0,052
	Tip 2	2,4	1,4	2	0	7	
	Tip 3	1,1	0,7	1	0	2	

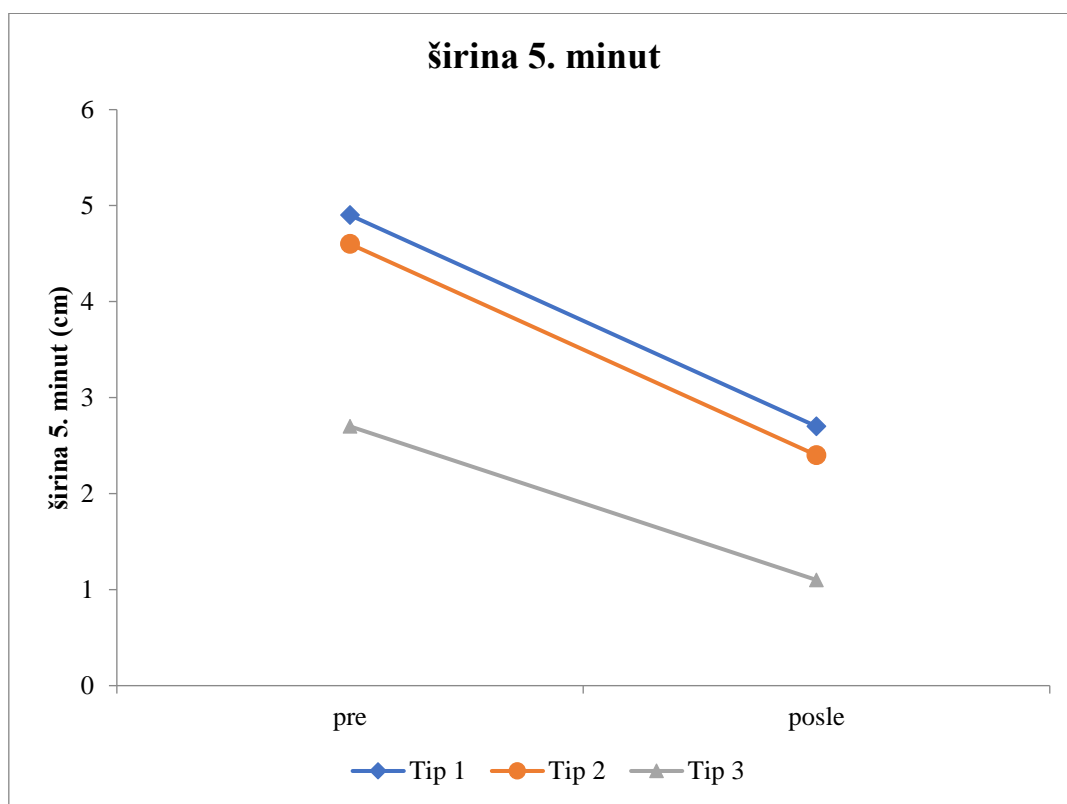
Prosečne vrednosti širine stuba barijumskog kontrastnog sredstva u 5. minutu kod bolesnika sa ahalazijom uključujući sva tri tipa pre i posle operacije navedene su u tabeli 14.

Utvrđena je statistički značajna razlika u prosečnim vrednostima širine stuba barijumskog kontrastnog sredstva merene pre operacije u 5. minutu ($F=4,356$; $df=2,57$; $p=0,017$) u odnosu na tip ahalazije.

U preoperativnom praćenju nađena je statistički značajna razlika između tip 1 i tip 3 ($p=0,014$) i tip 2 i tip 3 ($p=0,030$), a statistiki značajna razlika nije nađena između tip 1 i tip 2 ($p=0,770$).

Nije utvrđena statistički značajna razlika u prosečnim vrednostima širine barijumskog kontrastnog sredstva merene posle operacije u 5. minutu ($F=3,119$; $df=2,57$; $p=0,052$) u odnosu na tip ahalazije.

Sveukupne razlike između grupa u 5. minutu



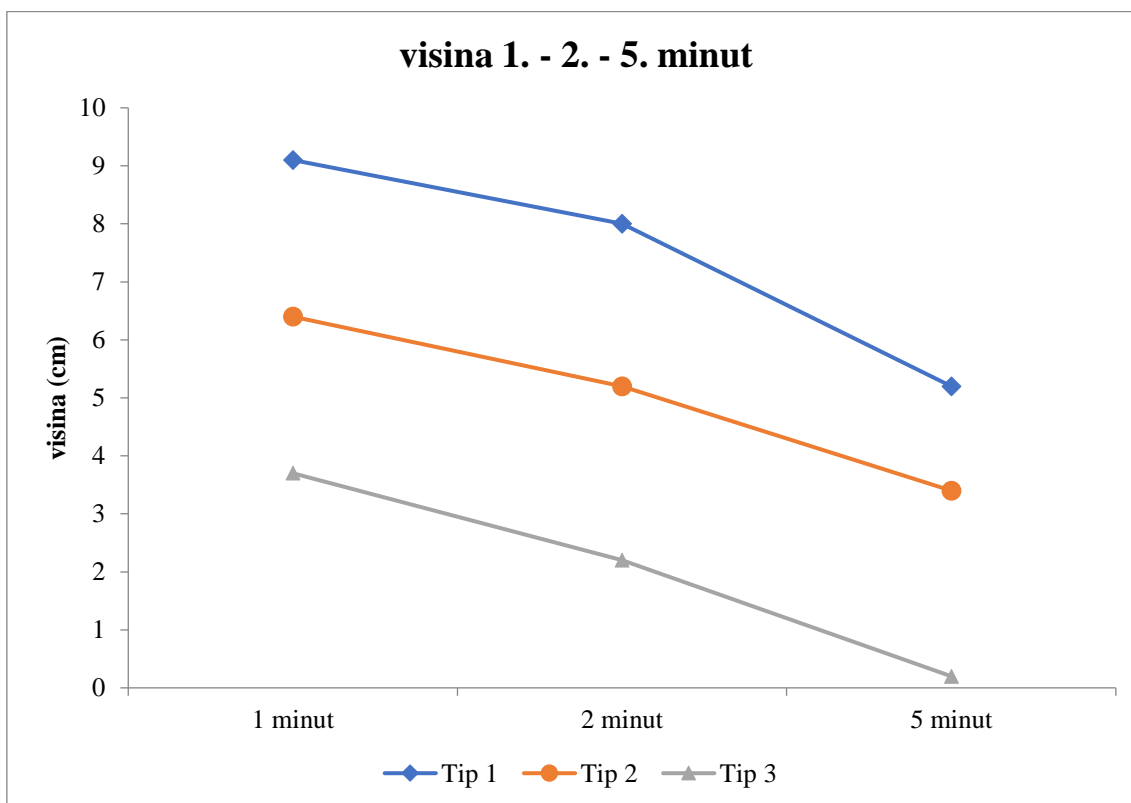
Grafikon 11. Sveukupne razlike u vrednostima širine stuba barijumskog kontrastnog sredstva mereno pre i posle operacije u 5. minutu, u odnosu na tip ahalazije

Sveukupno, za sve grupe došlo je do statistički značajne promene vrednosti (smanjenja) širine stuba barijumskog kontrastnog sredstva merene u 5. minutu pre i posle operacije ($F=74,913$; $p<0,001$).

Sveukupno u posmatranom periodu, između grupa nađena je statistički značajna razlika u vrednostima širine stuba barijumskog kontrastnog sredstva ($F=4,657$; $p=0,013$).

Nije utvrđena statistički značajna interakcija između grupa i promene vrednosti širine stuba barijumskog kontrastnog sredstva tokom ispitivanog perioda ($F=0,494$; $p=0,613$).

Sveukupne razlike između grupa u visini barijumskog stuba postoperativno



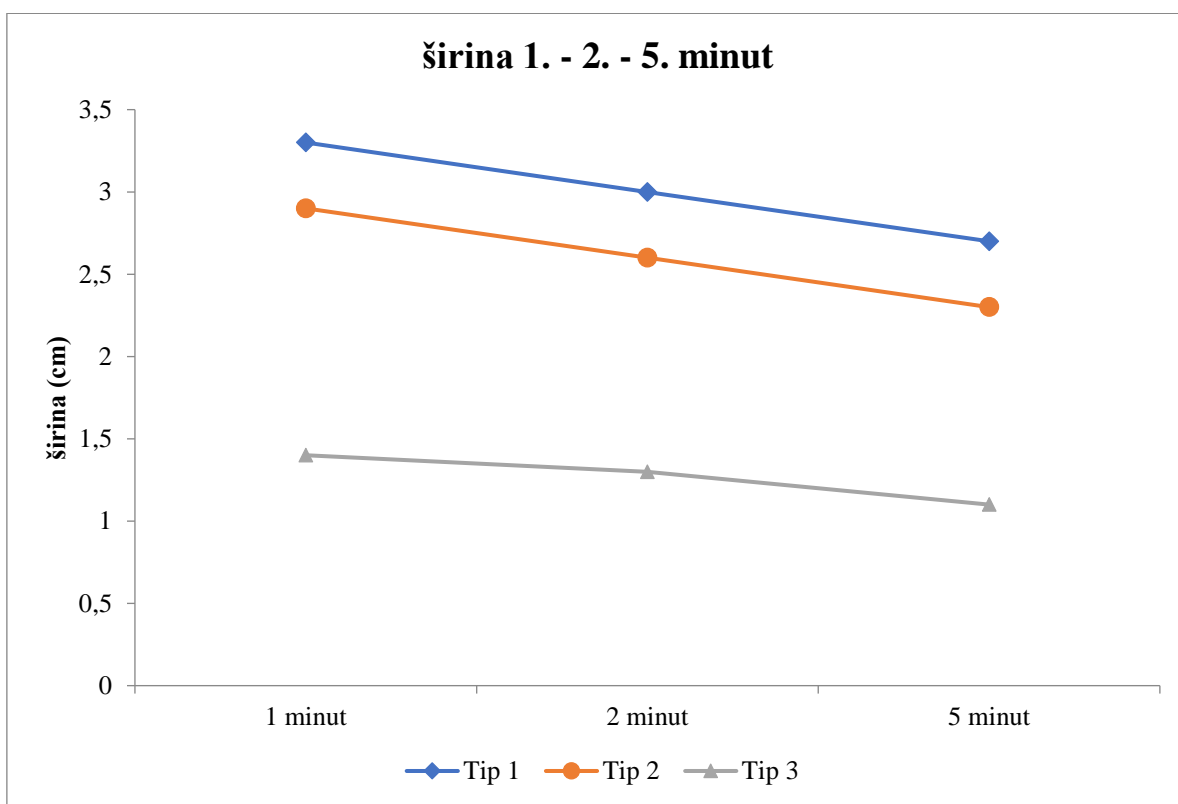
Grafikon 12. Sveukupne razlike u vrednostima visine stuba barijumskog kontrastnog sredstva mereno posle operacije u vremenskom intervalu od 1-5. minuta, u odnosu na tip ahalazije

Sveukupno, za sve grupe u postoperativnom praćenju došlo je do statistički značajne promene vrednosti (smanjenja) visine stuba barijumskog kontrastnog sredstva kroz vreme od 1-5. minuta ($F=23,653$; $p<0,001$).

Sveukupno u posmatranom periodu, između grupa nađena je statistički značajna razlika u vrednostima visine stuba barijumskog kontrastnog sredstva ($F=5,486$; $p=0,007$).

Nije nađena statistički značajna interakcija između grupa i promene vrednosti visine stuba barijumskog kontrastnog sredstva tokom ispitivanog perioda ($F=0,302$ $p=0,788$).

Sveukupne razlike između grupa u širini barijumskog stupa postoperativno



Grafikon 13. Sveukupne razlike u vrednostima širine stuba barijumskog kontrastnog sredstva mereno posle operacije u vremenskom intervalu od 1-5.minuta, u odnosu na tip ahalazije

Sveukupno, za sve grupe u postoperativnom praćenju došlo je do statistički značajne promene vrednosti (smanjenja) širine stuba barijumskog kontrastnog sredstva kroz vreme od 1-5. minuta ($F=16,438$; $p<0,001$).

Sveukupno u posmatranom periodu, između grupa nađena je statistički značajna razlika u vrednostima širine stuba barijumskog kontrastnog sredstva ($F=3,844$; $p=0,027$).

Nije nađen statistički značajna interakcija između grupa i promene vrednosti širine stuba barijumskog kontrastnog sredstva tokom ispitivanog perioda ($F=0,342$; $p=0,802$).

POSTOPERATIVNI SIMPTOMI

Disfagija

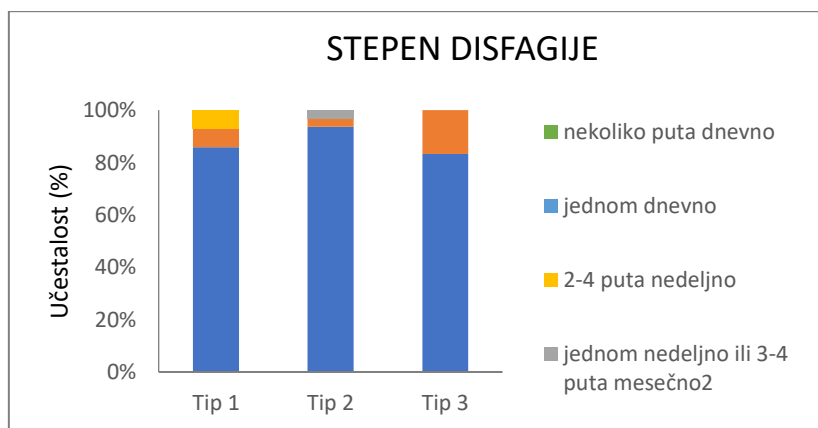
Tabela 15. Distribucija stepena disfagije prema tipu ahalazije

Disfagija posle HLM	Tip 1		Tip 2		Tip 3	
	n	%	n	%	N	%
Nema (0)	18	85,7	30	90,9	5	83,3
1 mesečno ili ređe (1)	2	9,5	2	6,1	1	16,7
1 nedeljno ili 3-4 puta mesečno (2)	0	0,0	1	3,0	0	0,0
2-4 puta nedeljno (3)	1	4,8	0	0,0	0	0,0
1 dnevno (4)	0	0,0	0	0,0	0	0,0
nekoliko puta dnevno (5)	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Ukupno	21	100,0	33	100,0	6	100,0

U postoperativnom praćenju kod bolesnika sa sva tri tipa ahalazije disfagije najčešće nema (85,7 %, prema 90,9 % i prema 83,3 %, respektivno u odnosu na tip ahalazije).

Kod bolesnika koji imaju manifestaciju disfagije postoperativno, najčešći stepen je isti kod sva tri tipa i iznosi jednom mesečno (9,5 %, 6,1 % i 16,7 % respektivno).

Utvrđena je statistički značajna razlika u stepenu disfagije između ispitivanih grupa (hi-kvadrat=0,475; p=0,789).



Grafikon 14. Distribucija stepena disfagije kod bolesnika posle operacije u odnosu na tip ahalazije

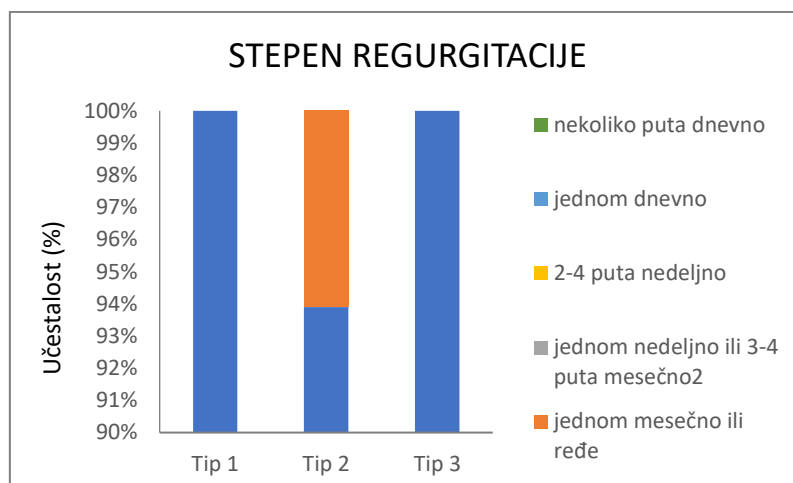
Regurgitacija

Tabela 16. Distribucija stepena regurgitacije prema tipu ahalazije

Regurgitacija posle HLM	Tip 1		Tip 2		Tip 3	
	n	%	N	%	n	%
Nema (0)	21	100,0	31	93,9	6	100,0
1 mesečno ili ređe (1)	0	0,0	2	6,1	0	0,0
1 nedeljno ili 3-4 puta mesečno (2)	0	0,0	0	0,0	0	0,0
2-4 puta nedeljno (3)	0	0,0	0	0,0	0	0,0
1 dnevno (4)	0	0,0	0	0,0	0	0,0
nekoliko puta dnevno (5)	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Ukupno	21	100,0	33	100,0	6	100,0

U postoperativnom praćenju najčešći stepen regurgitacije kod ispitanika sa ahalazijom je jednom mesečno ili ređe sa javljanjem samo kod bolesnika sa tip 2 ahalazijom (6,1 %).

Nije utvrđena statistički značajna razlika u stepenu regurgitacije između ispitivanih grupa (hi-kvadrat=1,665; p=0,435).



Grafikon 15. Distribucija stepena regurgitacije kod bolesnika posle operacije u odnosu na tip ahalazije

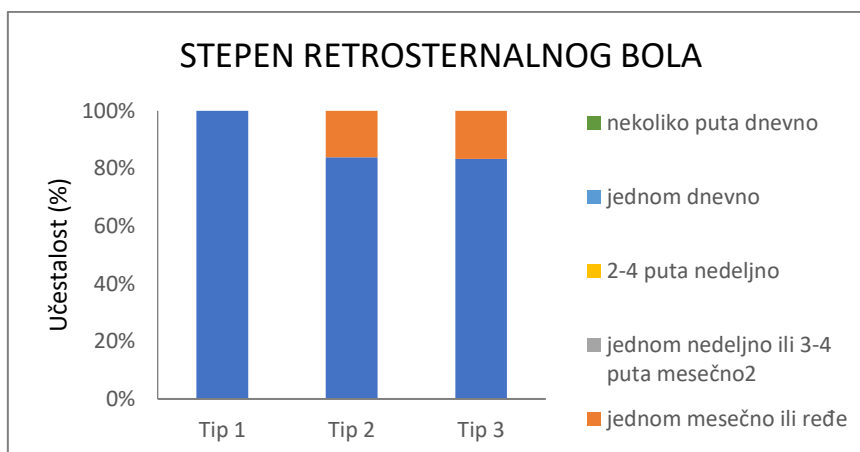
Retrosternalni bol

Tabela 17. Distribucija stepena retrosternalnog bola prema tipu ahalazije

Retrosternalni bol posle HLM	Tip 1		Tip 2		Tip 3	
	n	%	n	%	N	%
Nema (0)	21	100,0	26	78,8	5	83,3
1 mesečno ili ređe (1)	0	0,0	7	21,2	1	16,7
1 nedeljno ili 3-4 puta mesečno (2)	0	0,0	0	0,0	0	0,0
2-4 puta nedeljno (3)	0	0,0	0	0,0	0	0,0
1 dnevno (4)	0	0,0	0	0,0	0	0,0
nekoliko puta dnevno (5)	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Ukupno	21	100,0	33	100,0	6	100,0

Najčešći stepen retrosternalnog bola kod bolesnika sa ahalazijom tip 2 i tip 3 je jednom mesečno (21,2 % i 16,7 % respektivno), dok se kod ahalazije tip 1 ne registruje.

Nije utvrđena statistički značajna razlika u stepenu retrosternalnog bola između ispitivanih grupa (hi-kvadrat=4,977; p=0,083).



Grafikon 16. Distribucija stepena retrosternalnog bola kod bolesnika posle operacije u odnosu na tip ahalazije

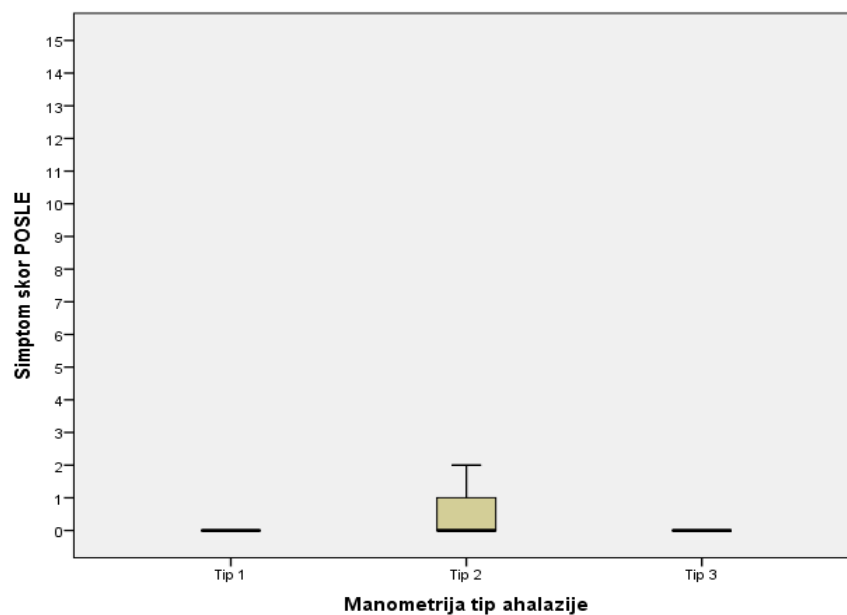
SIMPTOM SKOR POSLE OPERACIJE

Tabela 18. Vrednosti ukupnog simptom skora posle operacije

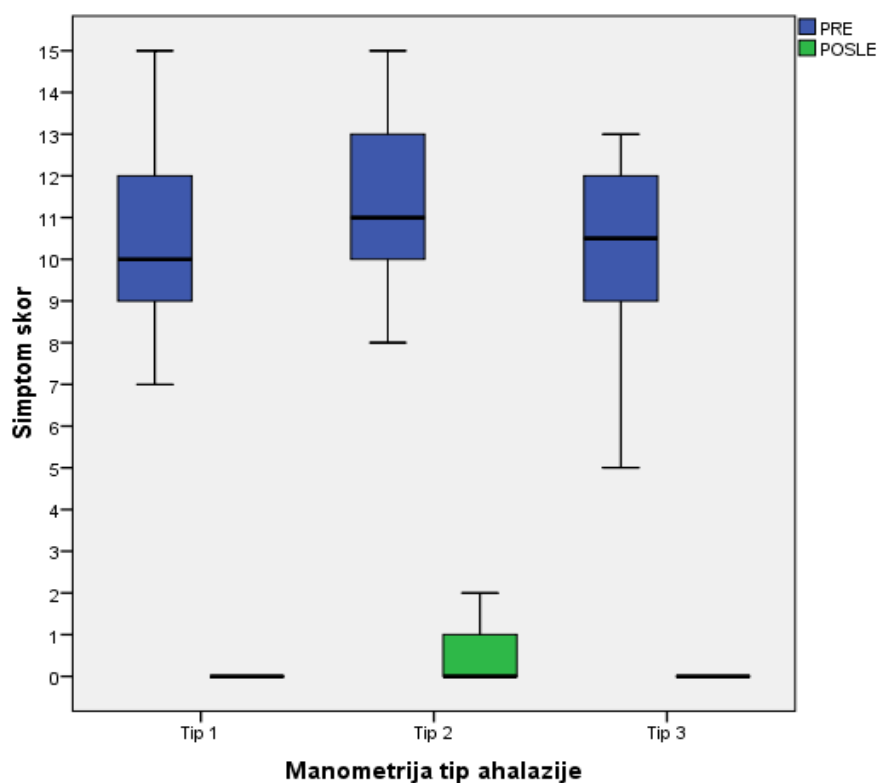
Simptom skor posle LHM	n	\bar{x}	sd	med	Min	Max
Tip 1	21	0,1	0,3	0	0	1
Tip 2	33	0,5	0,7	0	0	2
Tip 3	6	0,3	0,8	0	0	2

Medijana simptom skora posle operacije kod ahalazije tip 1 iznosi 0 (opseg, 0-1), kod tip 2 iznosi 0 (opseg, 0-2), a kod tip 3 iznosi 0 (opseg, 0-2).

Nije utvrđena statistički značajna razlika u medijanama simptom skora pre operacije između ispitivanih grupa (hi-kvadrat=5,040; p=0,080).



Grafikon 17. Odnos numeričke vrednosti simptom skora posle LHM, u odnosu na tip ahalazije



Grafikon 18. Odnos numeričkih vrednosti simptom skora pre LHM u odnosu na tip ahalazije, kao i numeričkih vrednosti simptom skora posle LHM, u odnosu na tip ahalazije

MANOMETRIJA

Bazalni tonus

Tabela 19. Vrednosti bazalnog tonusa

Tip ahalazije	n	\bar{x}	sd	med	min	Max
Tip 1	21	32,4	22,3	29	0	63
Tip 2	33	37,2	14,2	41	0	56
Tip 3	6	38,3	10,0	36	28	55

Nije utvrđena statistički značajna razlika u medijanama bazalnog tonusa manometrijskog nalaza između ispitivanih grupa (hi-kvadrat=0,100; p=0,951).

Dužina DES-a

Tabela 20. Dužina donjeg ezofagealnog sfinktera

Tip ahalazije	n	\bar{x}	sd	med	min	Max
Tip 1	21	2,4	0,7	2	0	3
Tip 2	33	2,9	0,7	3	2	5
Tip 3	6	3,2	1,2	3	2	5

Utvrđena je statistički značajna razlika u srednjim vrednostima dužine donjeg ezofagealnog sfinktera između ispitivanih grupa (F=3,912; p=0,026).

U komparativnoj analizi utvrđena je statistički značajna razlika između grupa, i to tip 1 i tip 2 (p=0,047), ali ne postoji između tip 2 i tip 3 (p=0,737) i tip 1 i tip 3 (p=0,083).

Amplituda 1

Tabela 21. Vrednosti amplitude kontrakcije tela jednjaka merene u nivou najproksimalnije tačke

Tip ahalazije	N	\bar{x}	sd	med	min	Max
Tip 1	21	20,8	8,7	20	0	36
Tip 2	33	25,5	7,0	25	16	40
Tip 3	6	40,7	11,9	41	21	55

Nađena je statistički značajna razlika u srednjim vrednostima amplitude kontrakcije tela jednjaka merene u nivou najproksimalnije tačke jednjaka između ispitivanih grupa ($F=13,933$; $p<0,001$).

U komparativnoj analizi utvrđena je statistički značajna razlika između grupa, i to tip 1 i tip 3 ($p<0,001$), tip 2 i tip 3 ($p<0,001$), dok nije utvrđena statistički značajna razlika između tip 1 i tip 2 ($p=0,101$).

Amplituda 2

Tabela 22. Vrednosti amplitude kontrakcije tela jednjaka merene u nivou srednje tačke

Tip ahalazije	N	\bar{x}	sd	med	min	Max
Tip 1	32	21,1	9,4	21	0	41
Tip 2	33	24,8	5,1	25	15	38
Tip 3	6	41,7	20,8	39	23	81

Utvrđena je statistički značajna razlika u srednjim vrednostima amplitude kontrakcije tela jednjaka merene u nivou najproksimalnije tačke između ispitivanih grupa ($F=11,824$; $p<0,001$).

U komparativnoj analizi utvrđena je statistički značajna razlika između grupa, i to tipa 1 i tip 3 ($p<0,001$), tip 2 i tip 3 ($p<0,001$), dok statistička razlika nije utvrđena između tipa 1 i tipa 2 ($p=0,322$).

Amplituda 3

Tabela 23. Vrednosti amplitude kontrakcije tela jednjaka merene u nivou distalne tačke

Tip ahalazije	N	\bar{x}	sd	med	min	Max
Tip 1	21	20,2	8,1	19	0	37
Tip 2	33	25,3	6,6	25	13	39
Tip 3	6	45,0	19,9	41	19	79

Nađena je statistički značajna razlika u srednjim vrednostima amplitude kontrakcije tela jednjaka merene u nivou distalne tačke između ispitivanih grupa ($F=17,532$; $p<0,001$).

U komparativnoj analizi nađena je statistički značajna razlika između grupa, i to tip 1 i tip 3 ($p<0,001$) i tip 2 i tip 3 ($p<0,001$), dok statistički značajna razlika nije utvrđena između tip 1 i tip 2 ($p=0,113$).

KOMPJUTERIZOVANA TOMOGRAFIJA (MDCT)

Debljina zida i širina lumena

Tabela 24. Zadebljanje zida jednjaka i širina lumena jednjaka merene na različitim nivoima u aksijalnoj ravni, u odnosu na tip ahalazije

	Tip 1 (n=14) med (min-max)	Tip 2 (n=31) med (min-max)	Tip 3 (n=6) med (min-max)	p-vrednost [§]
Debljine zida (mm)				
Telo jednjaka	3 (2-6)	3 (1-8)	6 (3-8)	0.024
DES	6 (3-8)	8 (5-13)	10 (6-10)	< 0.001
Širina lumena (mm)				
AP dijametar tela jednjaka	45 (17-95)	37 (15-64)	26 (13-29)	0.006

§: Kruskal-Wallis test

Medijana debljine zida tela jednjaka merena u aksijalnoj ravni kod bolesnika sa ahalazijom tip 1 iznosi 3 (opseg: 2-6), sa ahalazijom tip 2 iznosi 3 (opseg: 1-8), a kod bolesnika sa ahalazijom tip 3 iznosi 6 (opseg: 3-8).

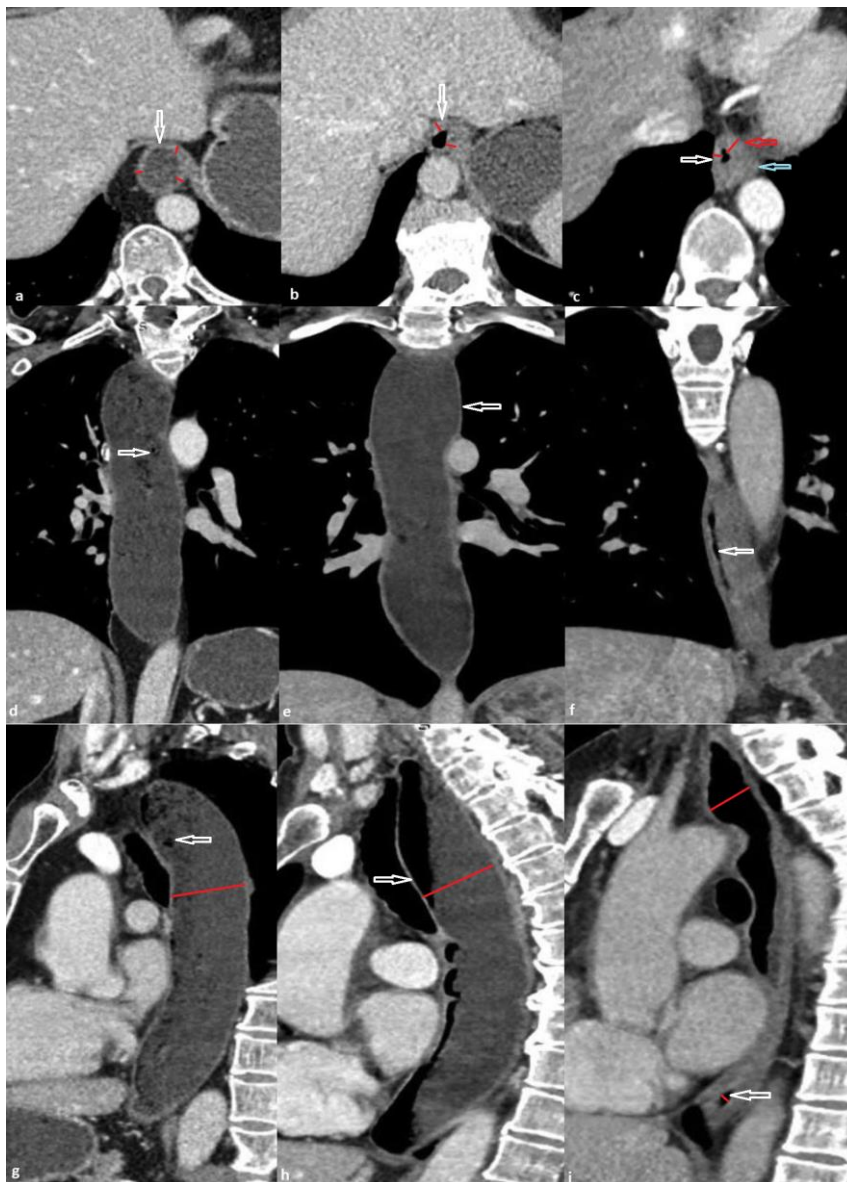
Utvrđena je statistički značajna razlika u debljini zida tela jednjaka merene u aksijalnoj ravni između ahalazije tip 1 i tip 3 ($p = 0.013$) i tip 2 i tip 3 ($p = 0.010$).

Medijana debljine zida tela jednjaka merena 3 cm iznad regije DES-a u aksijalnoj ravni kod bolesnika sa ahalazijom tip 1 iznosi 6 (opseg: 3-8), sa ahalazijom tip 2 iznosi 8 (opseg: 5-13), a kod bolesnika sa ahalazijom tip 3 iznosi 10 (opseg: 6-10).

Utvrđena je statistički značajna razlika u debljini zida jednjaka merena 3 cm iznad DES-a u aksijalnoj ravni između ahalazije tip 1 i tip 2 ($p < 0.001$), tip 1 i tip 3 ($p = 0.004$), kao i tip 2 i tip 3 ($p = 0.015$).

Medijana širine lumena tela jednjaka merene u sagitalnoj ravni kod bolesnika sa ahalazijom tip 1 iznosi 45 (opseg: 17-95), sa ahalazijom tip 2 iznosi 37 (opseg: 15-64), a kod bolesnika sa ahalazijom tip 3 iznosi 26 (opseg: 13-29).

Utvrđena je statistički značajna razlika u širini lumena tela jednjaka merene u sagitalnoj ravni između ahalazije tip 1 i tip 3 ($p = 0.006$), tip 2 i tip 3 ($p = 0.019$), dok statistički značajna razlika nije utvrđena između tip 1 i tip 2 ($p = 0.059$).



Slika 12. MDCT pregled koji je rađen u aksijalnoj ravni (1.red) u nivou distalnog segmenta jednjaka, koronalnoj (2.red) i sagitalnoj ravni (3.red), u odnosu na tip ahalazije (a, d, g: tip 1; b, e, h: tip 2 i c, f, i: tip 3). Minimalno i simetrično zadebljanje zida (bela strelica, crvena linija) bez lobuliranih ivica (a), umereno i simetrično zadebljanje zida (bela strelica, crvena linija) bez lobuliranih (plava strelica) ivica (b), značajno (bela strelica) i asimetrično (crvena strelica, crvena linija) zadebljanje zida (c). Značajna i uniformna dilatacija celom dužinom tela jednjaka (crvena linija) sa tečnim sadržajem i gasom (d i g, bela strelica), umerena i manje uniformna dilatacija (crvena linija) tela jednjaka sa tečnim sadržajem u lumenu (e i h, bela strelica), diskretna dilatacija (bela strelica) tela jednjaka (f i i).

Nodularna i/ili lobulirana prezentacija distalnog segmenta jednjaka je nađena kod 15 (29.4%) bolesnika sa ahalazijom i najčešćim javljanjem kod bolesnika sa ahalazijom tip 3 (5 od 6 bolesnika, 83.3%).

Utvrđena je statistički značajna razlika u prezentaciji tela distalnog segmenta jednjaka između tri tipa ahalazije ($p = 0.009$).

MDCT plućnih i ekstraefagealnih manifestacija ahalazije

Tabela 25. MDCT prezentacija plućnih i ekstraefagealnih manifestacija kod bolesnika sa ahalazijom

Plućne i ekstraefagealne promene (MDCT)	Tip 1 (n=14)	Tip 2 (n=31)	Tip 3 (n=6)	<i>p</i> vrednost [§]	Ukupno (N=51)
“Ground-glass”	9 (64.3%)	9 (29.0%)	0	0.012	18 (35.3%)
“Tree-in-bud”	3 (21.4%)	1 (3.2%)	0		4 (7.8%)
Segment.konsol.	1 (7.1%)	1 (3.2%)	0		4 (7.8%)
Lobarna konsol.	1 (7.1%)	0	0		1 (2%)
Trahealna/karin.	8 (57.1%)	16 (51.6%)	3		
Kompresija			(50.0%)	0.933	27 (52.9%)
Kompresija na levu pretkomoru	8 (57.1%)	10 (32.2%)	0 (0%)	0.045	18 (35.3%)
Plućne promene (RTG)					9 (17.6%)
Smanjena transparentija	6 (42.8%)	3 (9.7%)	0	0.296	9 (17.6%)
Konsolidacija	3 (21.4%)	0	0		3 (5.86%)
Kolaps	0	1 (3.3%)	0		1 (1.95%)

§: Kruskal-Wallis tes

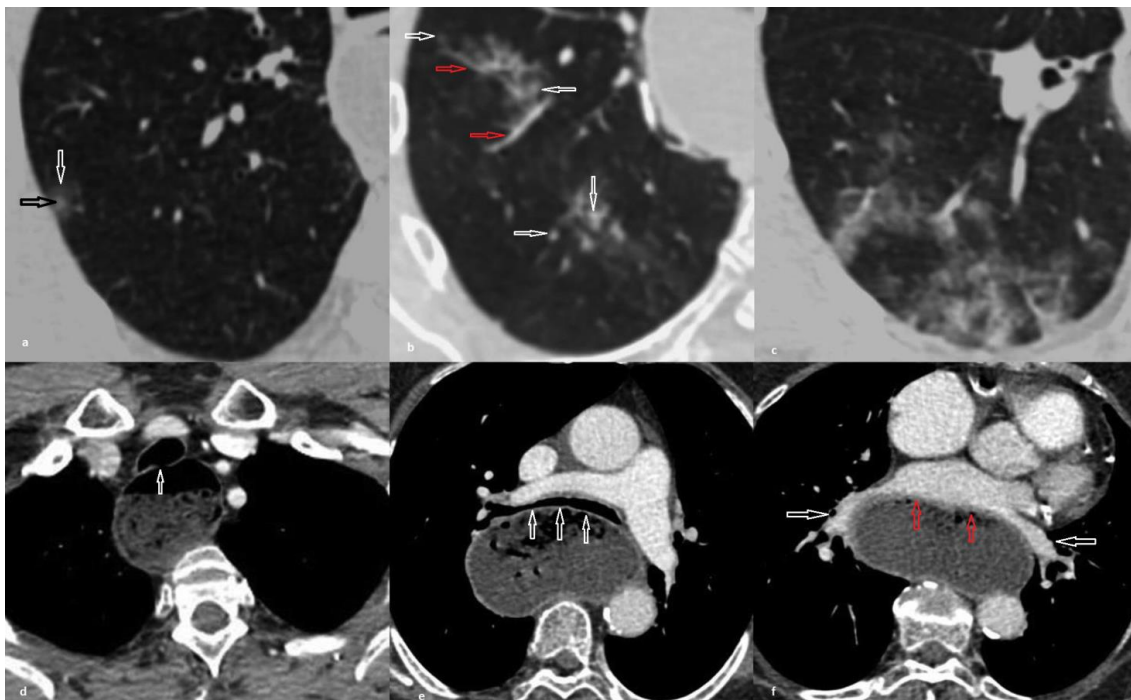
Promene u parenhimu pluća kod bolesnika sa ahalazijom su otkrivene kod 21 bolesnika (41.2 %) MDCT pregledom, od toga kod 11 bolesnika (78.6%) koji su imali ahalaziju tip 1, 10 (47.6%) sa ahalazijom tip 2 ali nisu otkrivene kod bolesnika sa ahalazijom tip 3 ($p = 0.001$).

Utvrđena je statistički značajna razlika između otkrivanja promena parenhima pluća radiografskog pregleda pluća i srca, u odnosu na MDCT pregled grudnog koša ($Z = -3.464$, $p = 0.001$).

Umereno slaganje je nađeno upotrebom Kappa testa između radiografskog pregleda pluća i srca i MDCT pregleda grudnog koša u detekciji patoloških promena u parenhimu pluća ($K = 0.469$, $p < 0.001$).

“Ground-glass” prezentaciju parenhima pluća je imalo ukupno 18 bolesnika sa ahalazijom, a od toga 9 (64,3%) bolesnika sa ahalazijom tip 1, 9 (29,0%) sa tip 2 i nijedan sa tip 3 ahalazijom. Utvrđena je statistički značajna razlika javljanja “ground-glass” opaciteta na MDCT-u, u odnosu na tip ahalazije (Fisherov test tačne verovatnoće, $p=0,012$).

Eksteraezofagealne manifestacije ahalazije je imalo ukupno 27 bolesnika (52.9%) , a od toga kompresivni efekat dilatiranog tela jednjaka na levu pretkomoru je imalo: 8 (57,1 %) bolesnika sa ahalazijom tip 1, 10 (32,2%) sa tip 2 i nijedan sa ahalazijom tip 3. Utvrđena je statistički značajna razlika kompresivnog efekta dilatiranog tela jednjaka na zid traheje, u odnosu na tip ahalazije ($p=0,012$).



Slika 13. Plućne komplikacije (1.red) i ekstraefozagealne manifestacije ahalazije (2.red). MDCT pregled bolesnika u aksijalnoj ravni: subpleuralna mikronodularna promena (crna strelica) sa okolnim “ground-glass” (bela strelica) opacitetima (**a**), multiple, intraparenhimske mikronodularne promene (bela strelica) sa prugastim (crvena strelica) i iregularnim formacijama po tipu “tree-in-bud” (**b**), “ground-glass” konsolidacija parenhima pluća (**c**). Kompresija na zadnji zid traheje (bela strelica) sa trahealnom dislokacijom anteriorno (**d**), kompresija na karinu traheje (bela strelica) (**e**), i kompresija na levu pretkomoru srca (crvena strelica) i plućne vene (bela strelica), usled dilatacije jadjjaka (**f**).

MAGNETNA REZONANCA (MR)

Prezentacija tela jednjaka (tortuozan jednjak)

Tabela 26. Prezentacija tortuozne osovine tela jednjaka posmatarana u koronalnoj ravni u odnosu na tip ahalazije

	Tip 1		Tip 2		Tip 3	
	n	%	n	%	N	%
Da	12	66,7	18	75,0	1	50,0
Ne	6	33,3	6	25,0	1	50,0
Ukupno	18	100,0	24	100,0	2	100,0

Statistički nije nađena značajna razlika u učestalosti tortuozne osovine tela jednjaka između grupa sa različitim tipom ahalazije (Fisherov test tačne verovatnoće, $p=0,641$).

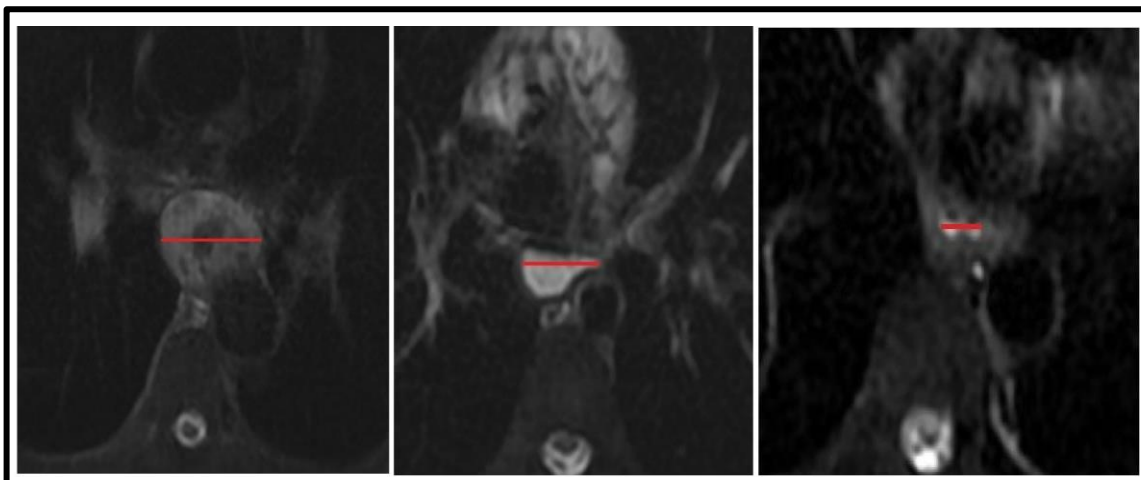
Prisustvo rezidualnog sadržaja u lumenu tela jednjaka

Tabela 27. Prisustvo ostataka čvrste/tečne nepropasirane hrane u lumenu tela jednjaka, u odnosu na tip ahalazije

	Tip 1		Tip 2		Tip 3	
	n	%	n	%	N	%
Čvrsta hrana	9	50,0	7	29,2	0	0,0
Tečnost	9	50,0	17	70,8	2	100,0
Ukupno	18	100,0	24	100,0	2	100,0

Prisustvo ostataka nesvarene hrane u lumenu tela jednjaka, imalo 9 bolesnika (50 %) sa ahalazijom tip 1, 7 (29,2 %) sa tip 2 i nijedan bolesnik sa ahalazijom tip 3 (Slika 14).

Nađena je statistički značajna razlika u prisustvu nesvarenog dela čvrste hrane u lumenu jednjaka, u odnosu na tip ahalazije ($p=0,008$)



Slika 14. MR pregled u aksijalnoj ravni upotrebom SSFSE-T2w sekvence. Vizualizuje se dilatiran lumen jednjaka kod tri različita tipa ahalazije, ispunjen nehomogenim sadržajem (1.slika, ahalazija tip 1) ili hiperintenznim sadržajem odnosno vodom (tip 1 i tip 2). Prikazan je maksimalni transverzalni dijametar tela jednjaka (crvena linija)

Maksimalna antero-posteriorna (AP) širina lumena jednjaka

Tabela 28. Distribucija maksimalne širine lumena jednjaka merene u sagitalnoj ravni u AP dijamentru u nivou leve pretkomore, prema tipu ahalazije

Tip ahalazije	N	\bar{x}	sd	med	min	Max
Tip 1	18	35,8	12,5	34	15	65
Tip 2	24	31,0	17,9	26	15	100
Tip 3	2	25,5	6,4	25	21	30

Utvrđena je granično statistički značajna razlika u širini lumena jednjaka merenoj u sagitalnoj ravni u AP dijamentru u nivou leve pretkomore (Slika 15), kod ispitanika sa različitim tipom ahalazije ($F=0,705$; $df=2,41$; $p=0,500$).

Najveći AP dijametar jednjaka su imali pacijenti sa tipom 1 ahalazije (Tabela 28).



Slika 15. MR pregled u sagitalnoj ravni upotrebom SSFSE-T2w sekvence. Vizualizuje se dilatiran lumen jednjaka ispunjen hiperintenznim sadržajem odnosno vodom. Prikazan je maksimalni AP dijametar tela jednjaka (crvena linija)

Debljina zida tela jednjaka u odnosu na tip ahalazije

Tabela 29. Distribucija debljine zida tela jednjaka merene u aksijalnoj ravni u nivou leve pretkomore prema tipu ahalazije

Tip ahalazije	N	\bar{x}	sd	med	min	max
Tip 1	18	3,9	0,8	4	3	6
Tip 2	24	4,0	0,8	4	3	6
Tip 3	2	6,00	0,00	6	6	6

Utvrđena je statistički značajna razlika u prosečnoj debljini zida tela jednjaka merenoj u aksijalnoj ravni u nivou leve pretkomore ($F=6,319$; $df=2, 41$; $p=0,004$) u odnosu na tip ahalazije, sa zadebljalim zidom u pacijenata sa tipom 3 (Tabela 29).

Nađena je statistički značajna razlika u prosečnoj debljini zida tela jednjaka merenoj u aksijalnoj ravni u nivou leve pretkomore između tipa 1 i 3 ($p=0,003$), kao i tipa 2 i 3 ($p=0,004$), a nije utvrđena statistički značajna razlika između tipa 1 i 2 ($p=0,959$).

Debljina zida distalnog segmenta jednjaka (DES) u odnosu na tip ahalazije

Tabela 30. Distribucija debljine zida DES jednjaka merene u aksijalnoj ravni 3 cm iznad EGP, prema tipu ahalazije

Tip ahalazije	N	\bar{x}	sd	Med	min	max
Tip 1	18	6,2	1,7	6	4	9
Tip 2	24	7,5	1,3	7	6	11
Tip 3	2	11,0	1,4	11	10	12

Utvrđena je statistički značajna razlika u prosečnoj debljini zida distalnog segmenta jednjaka u odnosu na tip ahalazije ($F=11,661$; $df=2, 41$; $p<0,001$). Najveća debljina zida DES je izmerena kod tipa 3 (Tabela 30).

Dokazana je statistički značajna razlika u prosečnoj debljini zida DES jednjaka između tipa 1 i 3 ($p<0,001$), tipa 2 i 3 ($p=0,005$) i između tipa 1 i 2 ($p=0,018$).

Simultane kontrakcije

Tabela 31. Učestalost simultanih kontrakcija jednjaka u odnosu na tip ahalazije

	Tip 1		Tip 2		Tip 3	
	n	%	n	%	N	%
Ima	4	22,2	21	87,5	2	100,0
Nema	14	77,8	1	4,2	0	0,0
Veoma izražene	0	0,0	2	8,3	2	100,0
Ukupno	18	100,0	24	100,0	2	100,0

Simultani tip kontrakcija tela jednjaka je imalo 4 bolesnika (22,2 %) sa ahalazijom tip 1, 21 bolesnik (87,5 %) sa ahalazijom tip 2 i svi bolesnici sa ahalazijom tip 3.

Simultani tip kontrakcija tela jednjaka nije utvrđen kod 14 bolesnika (77,8 %) sa ahalazijom tip 1, 1 bolesnika (4,2 %) sa ahalazijom tip 2 i ni kod jednog bolesnika sa ahalazijom tip 3.

Veoma izražen tip simultanih kontrakcija tela jednjaka nije nađen kod bolesnika sa ahalazijom tip 1, dok je nađen kod dva bolesnika sa ahalazijom tip 2 i tip 3 (8,3 % i 100 %, respektivno).

Utvrđeno je da postoji statistički značajna razlika u učestalosti simultanih kontrakcija tela jednjaka u odnosu na tip ahalazije ($p=0,066$).

Pražnjenje jednjaka

Tabela 32. Pražnjenje jednjaka u jedinici vremena (sekunde) u odnosu na tip ahalazije

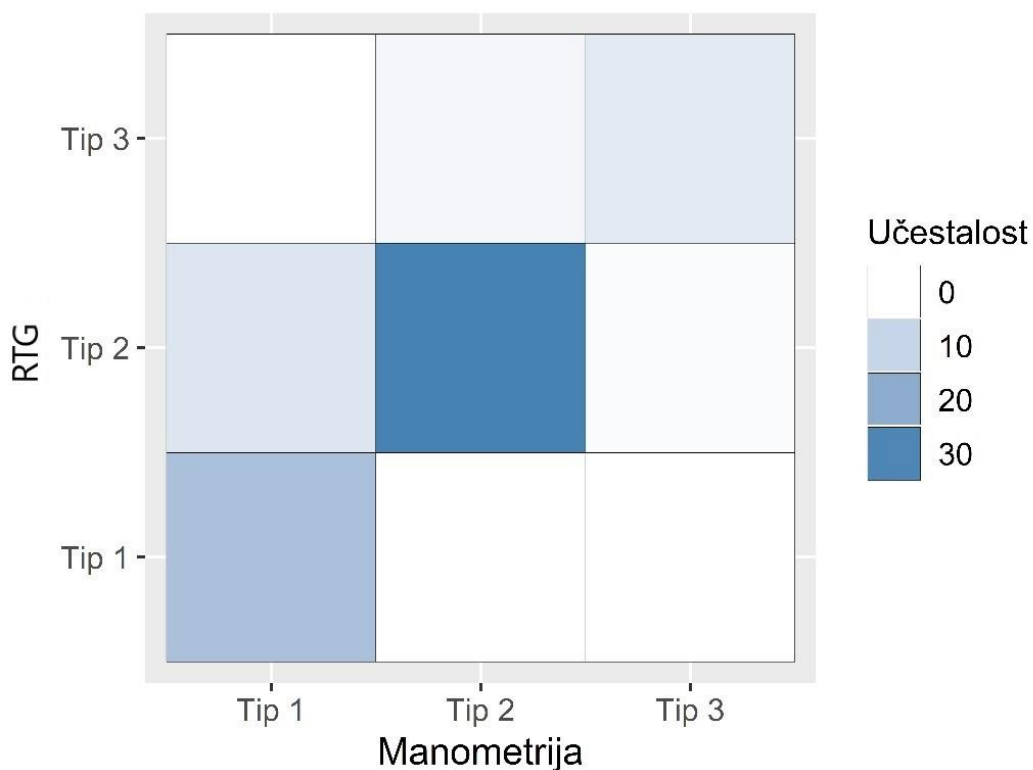
Sekunde	Tip 1		Tip 2		Tip 3	
	N	%	n	%	N	%
0-10	0	0,0	2	8,3	0	0,0
10-20	11	61,1	18	75,0	2	100,0
Više od 20	7	38,9	4	16,7	0	0,0
Ukupno	18	100,0	24	100,0	2	100,0

Normalno pražnjenje (0-10 sekundi) jednjaka imalo je 2 bolesnika (8,3 %) sa ahalazijom tip 2, umereno otežano pražnjenje (10-20 sekundi) jednjaka imalo je 11 bolesnika (61,1 %) sa ahalazijom tip 1, 18 bolesnika (75 %) sa ahalazijom tip 2 i svi bolesnici sa ahalazijom tip 3. Otežano pražnjenje (više od 20 sekundi) je imalo 7 bolesnika (38,9 %) sa ahalazijom tip 1, 4 bolesnika (16,7 %) sa ahalazijom tip 2 i nijedan bolesnik sa ahalazijom tip 3.

Utvrđeno je da ne postoji statistički značajna razlika u pražnjenju jednjaka (mereno u sekundama) u odnosu na tip ahalazije (hi-kvadrat =3,989; df=2; $p=0,13$)

SLAGANJE RAZLIČITIH DIJAGNOSTIČKIH METODA U PROCENI TIPA AHALAZIJE

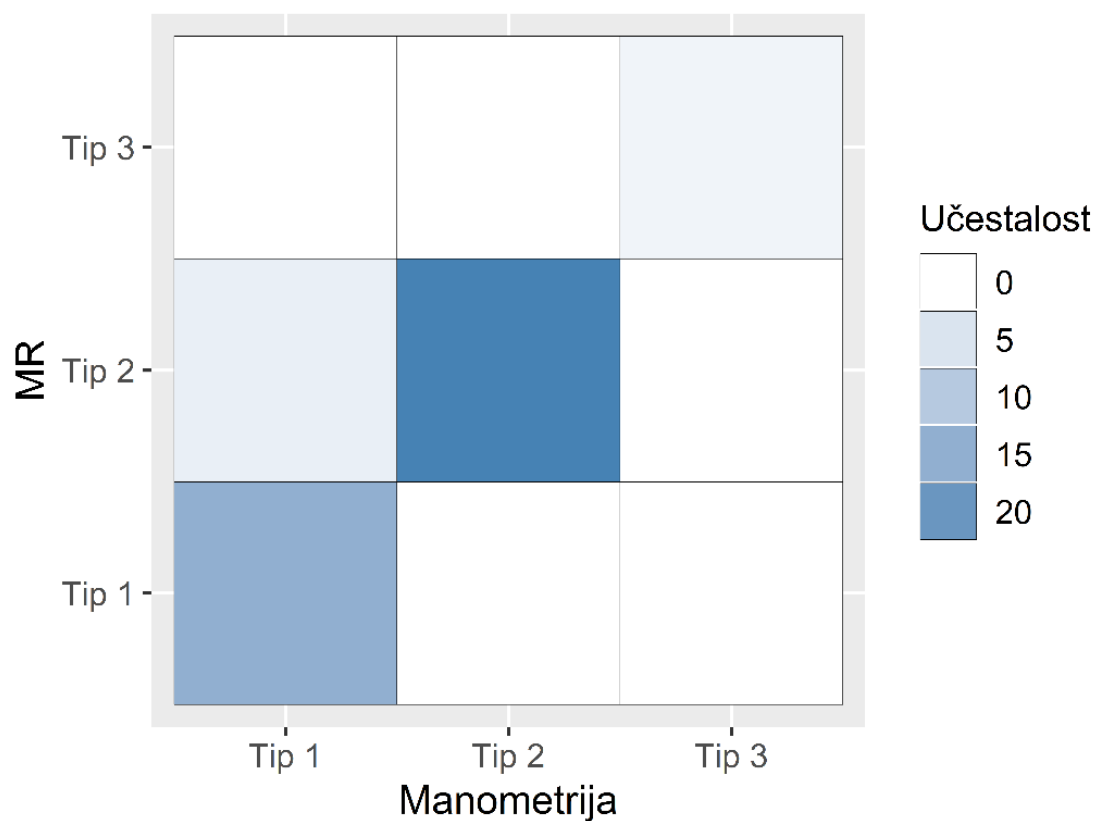
Slaganje manometrije i rendgenskog pregleda



Grafikon 19. Slaganje manometrije (“zlatni standard”) i rendgenskog pregleda jednjaka u proceni tipa ahalazije

Utvrđeno je dobro slaganje između manometrije i rendgenskog pregleda jednjaka barijumskim kontrastim sredstvom u proceni tipa ahalazije ($\kappa=0,757$; 95% CI 0,610 - 0,904).

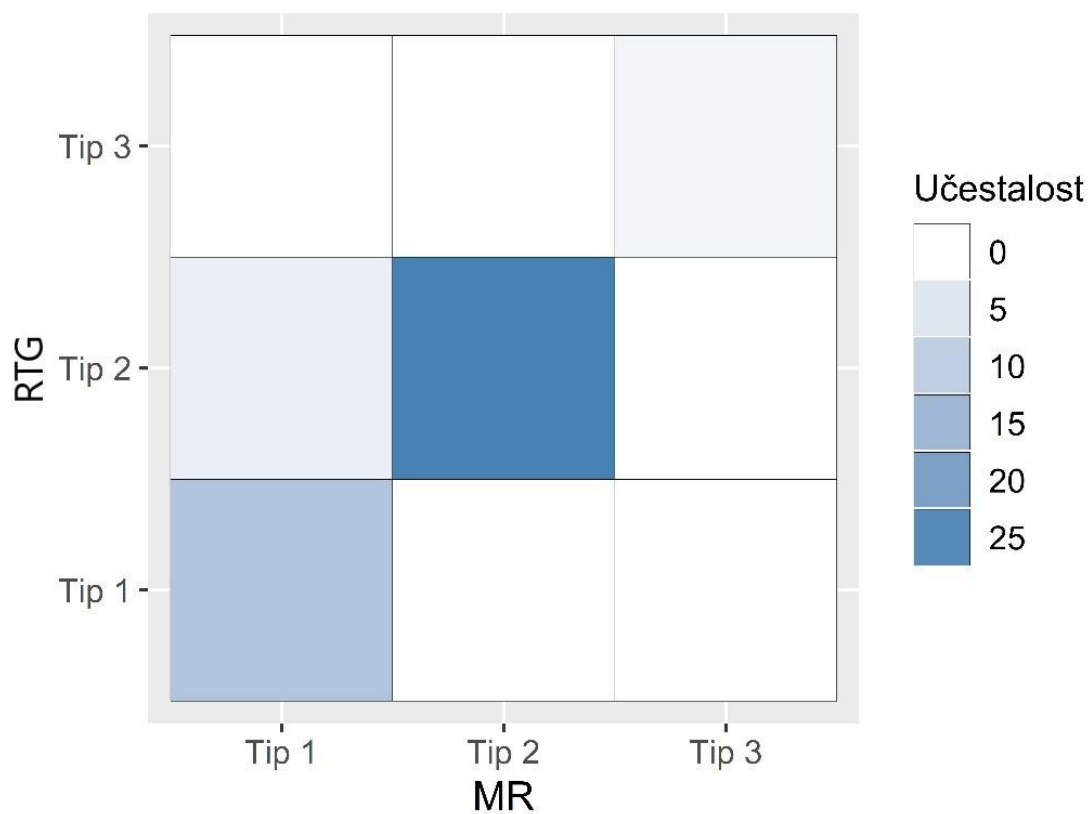
Slaganje manometrije i MR



Grafikon 20. Slaganje manometrije (“zlatni standard”) i MR u proceni tipa ahalazije

Utvrđeno je odlično slaganje između manometrije i fMR u proceni tipa ahalazije ($\kappa=0,878$; 95%CI 0,742 - 1,000).

Slaganje rendgenskog pregleda jednjaka i MR



Grafikon 21. Slaganje rendgenskog pregleda jednjaka i MR u proceni tipa ahalazije

Utvrđeno je odlično slaganje između RTG pregleda jednjaka i fMR u proceni tipa ahalazije ($\kappa=0,867$; 95%CI 0,721–1,000).

PROCENA SIMPTOMATOLOŠKOG USPEHA NAKON OPERACIJE

Tabela 33. Procena uspeha LHM na osnovu stepena postoperativnog poboljšanja simptom-skora (SS) prema tipu ahalazije

Tip ahalazije	N	\bar{x} (%)	Sd (%)	med (%)	min (%)	max (%)
Tip 1	21	99,5	1,7	100	94	100
Tip 2	33	96,4	5,1	100	85	100
Tip 3	6	97,5	6,1	100	85	100

Nije utvrđena statistički značajna razlika u procentu poboljšanja simtom-skora posle operacije u odnosu na tip ahalazije ($F=3,142$; $df=2, 57$; $p=0,051$).

Korelacija procentualnog postoperativnog poboljšanja simptom-skora (SS) sa godinama, tipom ahalazije, MDCT morfometrijskim parametrima i parametrima VDBe

Utvrđena je statistički značajna pozitivna korelacija procentualnog postoperativnog poboljšanja SS sa godinama starosti pacijenata ($r_{\text{Spearman}}=0,343$, $p=0,007$).

Nije utvrđena je statistički značajna korelacija procentualnog postoperativnog poboljšanja SS sa tipom ahalazije (manometrija) ($r_{\text{Spearman}}=-0,228$, $p=0,080$).

Od morfometrijskih parametara merenih na MDCT, utvrđena je statistički značajna pozitivna korelacija procentualnog postoperativnog poboljšanja SS sa debljinom zida tela jednjaka ($r_{\text{Spearman}}=0,304$, $p=0,030$), a nije utvrđena statistički značajna korelacija sa debljinom zida DES-a ($r_{\text{Spearman}}=0,149$, $p=0,297$) i širinom lumena jednjaka ($r_{\text{Spearman}}=-0,009$, $p=0,951$).

Od parametara merenih na preoperativnoj VDBe, nije utvrđena statistički značajna korelacija niti sa visinom niti širinom kontrastnog stuba u 1, 2. i 5. minutu ($p>0,05$).

Takođe, nije utvrđena statistički značajna korelacija niti sa visinom niti širinom kontrastnog stuba merenim na postoperativnoj VDBE u 1, 2. i 5. minutu ($p > 0,05$).

Utvrđena je statistički značajna korelacija procentualnog postoperativnog poboljšanja SS sa procentualnim postoperativnim smanjenjem visine barijumskog stuba u 5. minutu na VDBE ($r_{\text{Spearman}}=0,306$, $p=0,020$).

Nije utvrđena statistički značajna korelacija procentualnog postoperativnog poboljšanja SS sa procentualnim postoperativnim smanjenjem visine barijumskog stuba na VDBE u 1. i 2. minutu ($p > 0,05$), kao ni sa procentualnim postoperativnim smanjenjem širine barijumskog stuba na VDBE u 1, 2. i 5. minutu ($p > 0,05$)

V DISKUSIJA

Ahalazija je relativno retko oboljenje bez jasno definisanog etiološkog faktora u svom nastanku, što je kroz više vekova postepeno dovelo do promene svesti o ahalaziji među kliničkim lekarima, a shodno tome i na promene životne sredine kao eventualnih faktora rizika (Gockel, et al, 2010; O'Neill, et al, 2013; Kim, et al, 2014). Kao redak medicinski entitet sticala je medicinsko priznanje značajnog kliničkog oboljenja kroz više vekova, ali je i dalje ostala kao najmanje shvaćen poremećaj motiliteta zbog niske incidence i prevalencije (Enestvedt, et al, 2011). Incidencija ahalazije poslednjih 50 godina dosta stabilna, posebno na azijskom kontinentu, sa minimalnim varijacijama u njenom porastu, (Birgisson, 2007; Enestvedt, et al, 2011). (Samo, et al, 2017). Smatra se da se incidencija ahalazije održava relativno konstantnom u poslednjih 50 godina, krećući se u proseku od 0.03-1.63/100.000 stanovnika godišnje na globalnom nivou. Suprotno tome, prevalencija pokazuje veća odstupanja sa očekivanim daljim porastom sa prosečnim vrednostima na globalnom nivou od oko 1.8-12.6/100.000 stanovnika na godišnjem nivou, sa različitim vrednostima između različitih populacionih grupa stanovništva (de Leon AR, et al, 2010; Sadowski, et al, 2010; Gennaro, et al 2011; Becker, et al, 2016). Sva dosadašnja istraživanja se slažu da incidencija pojave ahalazije raste sa godinama životne dobi, dostižući najviše vrednosti u 6. i/ili 7. dekadi života. Premda ovaj postulat nije dovoljno obrazložen, najprihvatljivije moguće objašnjenje je oštećenje i/ili gubitak ganglijskih ćelija DES-a kao rezultata neuronalne degeneracije usled kumulativnog efekta tokom života (Birgisson and Richter, 2007; Enestvedt, et al, 2011).

Našu studiju činilo je 60 bolesnika sa manometrijski potvrđenom ahalazijom. Na osnovu rezultata dobijenih konvencionalnim manometrijskim pregledom prema radu Salvadora i saradnika, ahalazija je podeljena na tri tipa (Salvador, et al, 2010): tip 1 ahalazije sa minimalnom kontraktilnošću tela jednjaka i maksimalnim pritiskom < 30 mmHg, tip 2 ahalazije sa odustvom peristaltike i periodima intermitentnih kontrakcija sa pritiskom od 30 mmHg (koja je ujedno i najčešći tip sa incidencom javljanja od 65 %) i tip 3 ahalazije koju karakteriše spastična, dugotrajna kontrakcija koja može uključiti

celu dužinu tela jednjaka i koja se javlja se kod 10 % bolesnika (Boeckxstaens and Zaninotto, 2012).

Isključujući kriterijum ulaska u stzdiu je bilo udruženo postojanje karcinoma jednjaka, nesaglasnost bolesnika za ulazak u istraživanje na osnovu ličnog stava, relativne ili apsolutne kontraindikacije za izvođenje nekih od kontrastnihi pregleda. U našem istraživanju 9 bolesnika, od ukupno njih 60, je isključeno iz pregleda kompjuterizovanom tomografijom. Naime, pet bolesnika je dalo anamnestički podatak da je ranije imalo reakciju na jodno kontrastno sredstvo, a četiri bolesnika u laboratorijskim analizama je imalo visoke vrednosti azotnih materija. Ostali modaliteti pregleda, osim MDCT-a, su uspešno primenjivani i kod ovih 9 bolesnika.

Na osnovu dobijenih manometrijskih podataka kod naših 60 ispitanika imali smo 21 bolesnika (35 %) sa ahalazijom tip 1, 33 (55 %) bolesnika sa ahalazijom tip 2 i 6 (10 %) bolesnika sa ahalazijom tip 3. Od svih ispitanika, 34 (56.6 %) je bilo muškog, a 26 (43.3 %) ženskog pola. U literaturi je zabeleženo da se kod odrasle populacije ahalazija javlja sa podjednakom učestalosti oba pola bez razlike u odnosu na rasnu pripadnost (Mayberry and Atkinson, 1987; Birgisson and Richter, 2007; Brintha, et al, 2011; O'Neill, et al, 2013; Boeckxstaens et al, 2014; Smits, et al, 2016). Ovaj podatak nije u korelaciji sa našim podacima koji pokazuju češću pojavu bolesti kod muške populacije ali i statistički značajnu razliku u odnosu na pol prema tipu ahalazije ($p < 0.03$), što je u korelaciji sa drugom grupom autora koja ukazuje na predominanciju javljanja kod muškog pola (Marlais, et al, 2011; Booy, et al, 2012; Coleman, et al, 2016).

Incidenca pojave ahalazije je veća u kasnijoj životnoj dobi sa predominantnim javljanjem u 6. i 7. deceniji života ali bez značajne razlike u odnosu na etničku i rasnu pripadnost (Mittal and Balaban, 1997; Birgisson and Richter, 2007; O'Neill, et al, 2013; Fei, et al, 2013). U većini studija, prosečna životna dob pri uspostavljanju dijagnoze je bila preko 50. godine, a prevalenca se povećavala tokom vremena, što ukazuje da je incidenca ostala konstantna kroz vreme praćenja (Brintha, et al, 2011, Eunkyung, et al, 2014). Najverovatnije objašnjenje tome je što je ahalazija hronični poremećaj sa niskom stopom mortaliteta (Enestvedt et al, 2011; Booy, et al, 2012; Boeckxstaens, et al, 2014; Smits, et al, 2016). U našoj studiji najmlađi bolesnik je imao 20 godina (u ahalaziji tip 1 i tip 2), a najstariji 87 godina (ahalazije tip 1), dok u odnosu na tip ahalazije nije postojala statistički značajna razlika u životnoj dobi bolesnika, sa

najvećim prosečnim brojem godina kod bolesnika sa ahalazijom tip 3 (56.8 ± 16.8) koja je pratila prosečnu starosnu dob kod bolesnika sa ahalazijom tip 1 (56.4 ± 17.6). Ovo ne podržava francuska studija koja je uključivala oko 200 bolesnika sa ahalazijom u kojoj je starosna dob bolesnika bila slična između ahalazije tip 1 i ahalazije tip 2, ali je u korelaciji sa našim istraživanjem da su bolesnici sa ahalazijom tip 3 bili stariji (Roman, et al, 2012). U korist naše studije govori najnovija studija u Meksiku, u kojoj su bolesnici sa ahalazijom tip 1 bili mlađi nego sa ahalazijom tip 2 ili 3 (Meillier, et al, 2018). Moguće objašnjenje ide u prilog tome da ahalazija tip 2 može napredovati i razviti se u tip 1, ali i da nedostatak kontraktilnosti u tipu 1 sugerira da je zapravo tip 1 ahalazije kasniji stadijum bolesti (Meillier, et al, 2018).

Znajući da simptomi ahalazije nisu patognomonični, to opravdava dijagnostičko otkrivanje ove bolesti čak i do 5 godina nakon nastanka prvog simptoma (Vantrappen, et al, 1971; Eckardt, 2001). U literaturi je dokumentovano da je najčešći simptom kod bolesnika sa ahalazijom disfagija sa javljanjem u proseku u više od 90% obolelih, bilo da li je u pitanju solidna ili tečna hrana, regurgitacija kod 76–91% bolesnika, bol iza grudne kosti (25–64%), respiratorne komplikacije kao što su: noćni kašalj (u 30% obolelih) i aspiracija nesvarenog sadržaja (u 8% obolelih) (Vantrappen, et al, 1971; Eckardt, et al, 1999; Boeckxstaens, et al, 2014). Svi simptomi se javljaju sa jednakom učestalošću kod oba pola, sa tendencijom pogoršanja i progresijom tokom vremena (Mikaeli, et al, 2006; Ponce, et al, 2011; O'Neill, et al, 2013). Progresivna disfagija se smatra vodećom kliničkom manifestacijom ahalazije koja traje duži vremenski period, prvo pri uzimanju čvrste hrane, a potpuno pri pijenju tečne kod 82.5-100% bolesnika što uvodi bolesnika u postepen gubitak telesne mase (Patel DA et al, 2015).

U našoj studiji, od tri glavna simptoma koja smo ispitali (disfagija, regurgitacija, retrosternalni bol), anamnestičke podatke bolesnici su davali popunjavajući unapred formiran simptomatološki upitnik (SS po Vaezi-ju) (Vaezi, et al, 1999). Ispitanici naše studije su navodili simptom disfagije i regurgitaciju koje su osetili čak nekoliko puta dnevno ili jednom dnevno sa predominacijom javljanja osećaja otežanog gutanja kod bolesnika sa ahalazijom tip 1 (81%), dok je regurgitacija bila dominantan simptom kod bolesnika sa ahalazijom tip 2 (51,5%). Senzaciju bola iza grudne kosti 2-4 puta nedeljno su imali bolesnici sa ahalazijom tip 3 (33,3%). Bol u grudima je dosta nespecifičan simptom za ahalaziju i najmanje razjašnjen sa literalnim

podacima javljanja kod 17-95% bolesnika, češće kod mlađih žena (Boeckxstaens, et al, 2014; Patel, et al, 2015). Moguće objašnjenje za etiopatogenezu osećaja bolnosti su veoma intenzivne, intermitentne kontrakcije tela jednjaka kao mišićne cevi sa jakom hipertrofičnom muskulaturom duž distalne 2/3 jednjaka, u poređenju sa ostala dva tipa ahalazije gde su kontrakcije slabije izražene, a zid jednjaka tanji. Važno je napomenuti da debljina mišića zida jednjaka kod ahalazije tip 3 ima veće vrednosti u poređenju sa ahalazijom tip 1 i 2, što je utvrđeno u našem istraživanju. Upravo ta hipertrofična muskulatura kod ahalazije tip 3 dovodi do slabe distenzije tela jednjaka, što omogućava da se tečni sadržaj može kretati kaudalno i ući u želudac, što ne važi za čvrstu hranu (Mittal et al, 2017). Tip 3 ahalazije je klasifikovan kao poremećaj jednjaka sa spastičnim kontrakcijama i najmanje je proučavan tip ove bolesti zbog svoje niske incidence (Kumbhari et al, 2015), što je u korelaciji sa našom studijom u koju je bilo uključeno samo 6 (10%) bolesnika sa ahalazijom tip 3.

Posmatrajući sva tri simptoma, u našem istraživanju nije zabeležena statistički značajna razlika u manifestaciji simptoma između tri različita tipa ahalazije preoperativno. Suprotno tome, u kratkoročnom postoperativnom praćenju 3 meseca nakon LHM, bolesnici su navodili da uglavnom nisu imali osećaj disfagije, regurgitacije i retrosternalnog bola, a ako su imali neki od reziduanih simptoma, to se odnosilo na osećaj koji se manifestovao jedan put mesečno kod sva tri tipa ahalazije i za sva tri simptoma, bez statistički značajne razlike između grupa ($p=0.789$, $p=0.435$, $p=0.083$, respektivno). U podacima iz literature koje se odnose na dugoročno vreme praćenja (više od 10 godina nakon izvedene LHM) nailazi se na podatak da od svih hirurški tretiranih bolesnika, asimptomatsku sliku daje oko 85-90% njih (Wang, et al, 2008; Kilic, et al, 2009), dok se u oko 10-15% operisanih bolesnika može očekivati nepotpuno povlačenje simptoma (Campo, et al, 2009; Erić-Marinković, i sar, 2001).

Ipak, u daljim istraživačkim projektima bila bi neophodna validaciona studija koja bi determinisala značajnost simptomatološkog upitnika, što bi eventualno utvrdilo da li je SS bilo da je po Vaezi-ju (Vaezi et al, 1999) koji smo mi koristili, ili bazični SS po Eckardt-u (Eckardt, et al, 1992), optimalno sredstvo za procenu simptoma ahalazije u vremenskom praćenju (Haft, et al 2018). Dok je Eckardt-ov SS široko korišćen, pomenuta Haft-ova studija je prva studija koja ukazuje da je ESS zlatni standard za merenje intenziteta simptoma ahalazije, sistematski ocenjujući pouzdanost i validnost u

dobro definisanom populacionoj grupi bolesnika sa ahalazijom i dobijenim visokim stepenom pouzdanosti (Haft, et al 2018). Sveukupno gledano, pokazano je da je ESS zadovoljavajuća mera za procenu ozbiljnosti simptoma kod bolesnika sa ahalazijom u proceni disfagije i regurgitacije, sa aspekta pouzdanosti i validnosti, ali sa naglaskom da postoji i očigledna slabost ovog simptom testa koja leži u neadekvatnosti u proceni retrosternalnog bola koji se smatra heterogenim po svom poreklu, i shodno tome ne korelira sa stepenom propuštanja bolusa hrane iz jednjaka u želudac (Haft, et al 2018). Ovo je parameter za utvrđivanje funkcionalnog poboljšanja u postoperativnom praćenju bolesnika, a može se najlakše pratiti postoperativnom metodom VDBE-a (Oezcelik, et al, 2009), što ovu metodu čini korisnom u planiranju lečenja i praćenju bolesnika sa ahalazijom (Tsoukali, et al, 2011). Primenom ove metode smo u našoj studiji pokazali sledeće: posmatrano u vremenskom intervalu od 1. - 5. minuta, sa aspekta visine stuba barijumskog kontrastnog sredstva, možemo reći da je došlo do značane promene (smanjenja) u visini ($p < 0.001$) sa statistički značajnom razlikom između grupa ($p = 0.007$), ali bez interakcije između. Sa aspekta širine stuba barijumskog kontrastnog sredstva u istom intervalu od 1. - 5. minuta, utvrđena je značajna promena (smanjenje) u širini ($p < 0.001$), sa statistički značajnom razlikom između grupa ($p = 0.027$), ali takođe bez interakcije između grupa. Nasuprot našim odličnim rezultatima u procentu asimptomatskih bolesnika nakon LHM i brzom pražnjenju jednjaka od kontrasta u bolesnika neposredno nakon izvedene operacije, postoje studije u kojima ne postoji zadovoljavajuća korelacija između oslobađanja od simptoma bolesnika sa ahalazijom i stepena pražnjenja jednjaka postoperativno (Vaezi, et al, 2002; Andersson, et al, 2009). S tim u vezi je predložena kontrola bolesnika VDBE dijagnostičkom metodom jednom godišnje, posebno ako su bolesnici u ranom postoperativnom praćenju pokazali dobar simptomatološki rezultat, koji nije korelirao sa pražnjenjem jednjaka u 5. minutu nakon ingestije barijumskog kontrastnog sredstva (Vaezi, et al, 2002; Michael, et al, 2013).

U našoj studiji preoperativni SS nije se statistički značajno razlikovao između grupa ($p = 0.065$) posmatrano prema tipu ahalazije, sa vrednostima medijana 10 (opseg: 7-15), 11 (opseg 3-15) i 10.5 (opseg 5-13), u tipu 1, 2 i 3, respektivno. Međutim, trećeg meseca nakon operacije, primenjen je isti upitnik radi procene uspešnosti laparoskopske miotomije, u smislu subjektivnog osećaja bolesnika u pravcu potpunog nestanka simptoma ili skoro potpunog povlačenja. U skladu sa tim, medijane SS

postoperativno su bile 0 kod sva tri tipa ahalazije sa opsegom medijane od 0-1, 0-2 i 0-2, u tipu 1, 2 i 3, respektivno ($p=0.08$). Ova tvrdnja potkrepljena je mnogim radovima u literaturi o proceni uspešnosti miotomije po Heller-u i postoperativnog praćenja bolesnika u kraćem i/ili dužem postoperativnom periodu. Bazirano na utvrđivanju postoperativnog SS u petogodišnjem praćenju nakon LHM, u jednoj multicentričnoj studiji uspešnost je iznosila 84% (Moonen, et al 2015). Imajući u vidu da je veoma visok stepen uspešnosti u kratkoročnom vremenu praćenja, a kako je LHM minimalno invazivna metoda u lečenju sa literaturnim podacima o postoperativnim komplikacijama sa prosečnom učestalošću od 6% i niskom stopom mortaliteta od 0,1%), ova operativna tehnika je preporučena kao preferencijalna i incijalna hirurška metoda u lečenju ahalazije (Campos, et al, 2009; Schoenberg, et al 2013, Yaghoobi, et al 2013). Ako pogledamo stopu mortaliteta opšte populacije i stopu mortaliteta bolesnika sa ahalazijom, dobijamo podatak da ne postoji statistički značajna razlika u stepenu smrtnosti opšte populacije i bolesnika sa ahalazijom (Eckdart, et al, 2008). Ali kako je ahalazija bolest hroničnog toka, treba se osloniti na podatke dobijene u dugoročnom praćenju bolesnika. Na osnovu dugoročnih studija koje postoje, a u poređenju sa ostalim tehnikama i modalitetima lečenja, smatra se da, iako kroz vreme dolazi o izvesnog procenta rekurentnosti simptoma, najbolji terapijski odgovor daje upravo miotomija po Heller-u (Vela, et al, 2006; Stefanidis, et al, 2012).

Podela ahalazije na tri osnovna tipa na osnovu nalaza stacionarne manometrije se pokazala veoma korisnom u predikciji odgovora na primenjene terapijske procedure, ali i u odabiru optimalne hirurške terapije za svakog bolesnika ponaosob. Zajednička varijabla za sva tri tipa je nekompletna relaksacija regije DES-a sa različitim stepenom kontakcija i amplitude kontrakcije tela jednjaka. Tip 2 ahalazije je najčešći po svom javljanju i ima najbolji terapijski odgovor sa povlačenjem simptoma u 85-95% bolesnika, a nešto "lošiji" postterapijski odgovor ima tip 1 sa oko postoperativno asimptomatskih 56-85% bolesnika, dok se tip 3 najređe sreće u kliničkoj praksi, sa najlošijim terapijskim odgovorom koji podrazumeva potpuno povlačenje simptoma posle operacije u 29-69% pacijenata (Kahrilas, et al 2015, Carlson and Pandolfino, 2015, Patell, et al, 2015). Bazirano na vrednostima simptomatološkog upitnika pre i nakon izvedene LHM

, u našem istraživanju je dobijen značajan uspeh u subjektivnom i funkcionalnom smislu kod sva tri tipa ahalazije, bez utvrđene statističke značajnosti između grupa ($p=0.051$). U našoj studiji, suprotno prethodno navedenim studijama, srednja vrednost procene uspeha je bila najveća kod bolesnika sa ahalazijom tipa 1 (99,5%), zatim tipa 3 (97,5%) a “najmanja” kod tipa 2 (96,4%). Najniži pojedinačni uspeh u vrednosti od 85% smanjenja simptom-skora posle operacije smo imali kod bolesnika sa ahalazijom tipa 2 i 3, što se najpre može objasniti većom hipertrofijom mišića distalnog segmenta jednjaka i regije DES-a kod ovih tipova ahalazije, u odnosu na tip 1.

Manometrijski nalazi u proceni visine amplitude u 3 određene tačke merenja su pokazale statistički značajnu razliku između različitih tipova ahalazije u sva tri nivoa ($p=0.001$, $p<0.001$ i $p<0.001$, respektivno) sa najvećim amplitudama kod bolesnika sa ahalazijom tipa 3 u sve tri preferencijalne tačke. Treba dodati da je i prosečna dužina DES-a takođe najveća u trećoj grupi bolesnika (3.2 ± 1.2 cm), sa dokazanom statistički značajnom razlikom između grupa ($p=0.026$). Ovo se može objasniti mišićnom hipertrofijom koja je najizraženija baš u ovom tipu ahalazije.

Proučavanje morfologije i pokretljivosti tela jednjaka trenutno se oslanja na kombinovanu manometrijsku i radiološku dijagnostiku. Dok se morfologija jednjaka u toku fizioloških događaja proučavaju tokom akta gutanja primenom suspenzije barijum-sulfata, pokretljivost tela jednjaka se ispituje manometrijskom analizom tokom koje se procenjuje intenzitet jedinstvenog peristaltičkog talasa i pritisak otvaranja DES-a (Spechler and Castell, 2001). Dobijeni rezultati radioloških modaliteta pregleda su nam omogućili uspostavljanje morfološko-funkcionalnih obrazaca u saglasnosti sa manometrijski dobijenim vrednostima zasnovanim na tri različita tipa ahalazije, a slični rezultati radiografskih interpretacije u odnosu na različite tipove ahalazije nisu pronađeni u dostupnoj literaturi. S tim u vezi, primenom rendgenskog pregleda jednjaka barijumskim kontrastnim sredstvom, a na osnovu koga smo posmatrali zadržavanje i pasažu kontrasta iz jednjaka u želudac, kao i oslabljenu ili odsutnu/prisutnu (anti)peristaltiku, a u korelaciji sa dobijenim vrednostima manometrije sa aspekta podele ahalazija na tri tipa, možemo zaključiti da postoji vrlo dobro slaganje između manometrije i rendgenskog pregleda jednjaka barijumskim kontrastnim sredstvom u proceni tipa ahalazije ($\kappa=0,757$; 95% CI 0,610 - 0,904).

Vremenski definisana barijumska ezofagografija, koju smo radili kako preoperativno tako i postoperativno radi praćenja visine i širine stuba barijuma u definisanim vremenima: prvom, drugom i petom minutu, zatim sveukupne razlike između grupa u svakom minutu posebno, kao i postoperativne razlike visine i širine barijumskog stuba od prvog do petog minuta, pokazala je statistički značajne razlike između tri tipa ahalazije u svim prethodno navedenim analiziranim morfološkim i vremenskim parametrima. Iako ezofagografija nije toliko senzitivna dijagnostička metoda kao manometrija u proceni tipa ahalazije, i dalje je važna za isključivanje strukturnih abnormalnosti, procenu širine tela jednjaka, iregularne konture zida jednjaka, retrogradni tok barijuma i procenu prisustva eventualnih epifreničnih divertikuluma (Triadafi, et al, 2012). U postoperativnom praćenju visine barijumskog stuba u različitim vremenskim intervalima, dobili smo statistički značajnu razliku između grupa u sva tri vremena ($p=0.037$, $p=0.01$ i $p=0.009$, respektivno), sa značajnom razlikom između ahalazije tipa 1 i 3. Za razliku od visine stuba barijuma, širina stuba kontrasta je uglavnom pokazivala statistički značajnu razliku između grupa, kako preoperativno tako i postoperativno (osim postoperativno u 5. minutu). Sveukupne razlike između grupa u sva tri vremena su pokazale statistički značajnu razliku u pogledu smanjenja visine barijumskog stuba, sa značajnom interakcijom između grupa u prva dva vremena dok u 5. minutu interakcija nije utvrđena. Sveukupne razlike između grupa u sva tri vremena su takođe pokazale značajnu razliku i u pogledu smanjenja širine barijumskog stuba, ali bez dokazane interakcije između grupa u bilo kom definisanom vremenu. Posmatrano u vremenskom intervalu od 1. do 5. minuta, u postoperativnom periodu, sa aspekta visine stuba barijumskog kontrastnog sredstva možemo reći da je došlo do značajne promene (smanjenja) u visini ($p<0.001$), sa statistički značajnom razlikom između grupa ($p=0.007$), ali bez dokazane interakcije između grupa. Izmerena širina stuba barijumskog kontrastnog sredstva u istom vremenskom intervalu od 1. do 5. minuta, ukazuje na značajnu promenu (smanjenje) u širini ($p<0,001$), sa statistički značajnom razlikom između grupa ($p=0,027$), ali bez interakcije između grupa.

Primarna uloga endoskopije gornjeg digestivnog trakta u dijagnostici ahalazije jeste isključivanje mehaničke opstrukcije ili pseudoahalazije, koja može imitirati idiopatsku formu obe bolesti, kako klinički tako i radiološki. Kako endoskopske i

radiološke studije mogu identifikovati samo do 50 % bolesnika sa ahalazijom, prema podacima iz literature, zlatni standard u dijagnostičkom smislu svakako predstavlja manometrijski pregled (El-Takli, et al, 2006, Vaezi, et al, 2013). U tom smislu su gornji endoskopski pregled, kontrastni rendgenski pregled sa VDBE i manometrijski pregled, tri glavne dijagnostičke metode kod bolesnika sa ahalazijom, kojima se potvrđuje postojanje ovog oboljenja, ali se omogućava i praćenje ishoda hiruškog zahvata (Bredenoord, et al 2012, O'Neill, et al 2013, Vaezi, et al 2013, Roman, et al 2016).

Senzitivnost konvencionalne radiografije pluća i srca od 40-60% je veoma niska u pogledu otkrivanja suptilnih promena u parenhimu pluća, koje mogu biti od velikog kliničkog značaja (Sobue, et al, 1991; Toyoda, et al 2008, Khandelwal, et al, 2011). U ranijim studijama, oko 10% bolesnika sa ahalazijom je razvilo respiratorne simptome, dok prema novijim podacima iz literature prevalenca respiratornih simptoma iznosi oko 40% (Howard, et al, 1992; Sinan, et al, 2011). Makharia i saradnici su pokazali da čak 53% bolesnika sa ahalazijom ima različite oblike i stepen strukturalnih i/ili funkcionalnih plućnih abnormalnosti (Makharia, et al, 2009). Uopšteno govoreći, radiografija grudnog koša je osnovni preoperativni dijagnostički metod koji ima veoma nisku senzitivnost i specifičnost za otkrivanje promena plućnog parenhima (Toyoda, et al, 2008). To je pokazano i u našoj studiji detektovanjem smanjenje transparentije parenhima pluća 34.2 % bolesnika (dominantno kod bolesnika sa ahalazijom tip 1, 19 %), dok je konsolidacija parenhima pluća uočena kod 10.9 % (dominantno kod bolesnika sa ahalazijom tip 2, 6.1 %), kod ukupno 9 od 60 bolesnika iz kohorte (12%). Mehanizam afekcije parenhima pluća je posledica sve veće dilatacije jednjaka kako bolest napreduje, zbog spoljašnje kompresije na traheo-bronijalno stablo. Napredovanjem dilatacije jednjaka pospešuje se razvoj ponavljanih mikroaspiracija, čak se smatra da su ova dva entiteta u korelaciji (Miyamoto, et al, 2011). Iako kompresivni efekat na disajne puteve može posledično izazvati segmentni kolaps parenhima pluća koji je asimptomatski, veliki broj bolesnika sa ahalazijom ima značajne kompresivne efekte na medijastinalne strukture (Reddymasu, et al, 2006), što može, ali i ne mora biti detektovano prilikom radiografskog snimanja pluća.

Nasuprot navedenim radiografskim nalazima, kod 51 bolesnika naše studije (9 bolesnika je isključeno iz MDCT pregleda) ukupno njih 21 (41.2%) je imalo neki od patoloških nalaza u parenhimu pluća. Kod 11 bolesnika (78.6%) koji su imali ahalaziju

tip 1 je uočen patološki nalaz u parenhimu pluća, kod 10 (47.6%) bolesnika koji su imali ahalaziju tip 2 i ni kod jednog sa ahalazijom tipa 3 ($p=0.001$). Najčešći nalaz su predstavljali opaciteti denziteta “mlečnog stakla”, što je detektovano kod 9 bolesnika sa ahalazijom tip 1 (64.3 %), sa manje učestalim javljanjem u tipu 2 (29 %), ukazujući na intersticijalni pneumonitis koji se razvija na terenu akutne mikoraspiracije staznog sadržaja iz lumena jednjaka. Konsolidacija parenhima pluća (intersticijalna, segmentna ili lobarna) se dominantno javljala kod bolesnika sa ahalazijom tipa 1 (segmentni i lobarni tip kod jednog bolesnika), ukazujući na pneumoniju, što je zahtevalo specifičan i ciljani medikamentozni preoperativni tretman. Kako simptomi ahalazije nisu strogo specifični, jasno je da bez uvođenja MDCT pregleda u redovni preoperativni dijagnostički protokol, može doći do neprepoznavanja simptoma i pogrešnog lečenja bolesnika pre planirane operacije.

Kako se tokom trajanja procesa napredovanja ahalazije i stagnacije nesvarene hrane ispunjava lumen jednjaka, povećava se rizik od aspiracije sadržaja. U Univerzitetu Vašingtona sprovedeno je istraživanje o ispitivanju respiratornih simptoma pre hirurške intervencije kod bolesnika sa ahalazijom, u trajanju od 14 godina, po tipu upitnika koji je analizirao učestalost respiratornih simptoma kod bolesnika koji su ih anamnestički navodili (40% od ukupno ispitanih osoba). Kod bolesnika koji su anamnestički navodili respiratorne simptome, najčešće se javljao noćni kašalj, u 37% slučajeva, aspiracija sadržaja u 31%, promuklost u 21%, otežano disanje u 15%, kratak dah u 10%, grebanje u grlu u 12% bolesnika, bez značajne razlike u odnosu na životno doba i pol (Sinan, et al, 2011).

Kompresija dilatiranog jednjaka na karinu traheje uočena je kod ukupno 27 bolesnika (52,9%) iz naše studije, dok je kompresivni efekat na levu pretkomoru bio detektovan kod 18 bolesnika (35,3%), sa predominantnim javljanjem kod bolesnika sa ahalazijom tipa 1 (57,1%), što je statistički značajna razlika između grupa ($p=0.045$). Trahealna kompresija je veoma značajan klinički entitet jer su zabeleženi slučajevi koji su čak razvili respiratorni distress sindrom (Dochi, et al, 2009).

Dok neke studije primenom MDCT pregleda opisuju umereno i simetrično zadebljanje zida jednjaka u dugom segmentu u regiji DES-a, druge studije ukazuju na minimalno zadebljanje zida jednjaka iste regije, ili ga čak i ne navode (Carter, et al, 1997; Ba-Ssalamah, et al, 2009). U prvoj objavljenoj multidetektorskoj studiji o

ahalaziji koja datira iz 1991. godine, zapaženo je da je zadebljanje zida jednjaka atipično, sa značajnom dilatacijom lumena jednjaka od 4,35 cm, mereno u nivou karine traheje (Rabushka, et al, 1991). Na osnovu našeg pretraživanja literature, ne postoje jasno definisani i precizni podaci koji potvrđuju tačnu debljinu zida jednjaka kod ahalazije. Zavisno od stepena distenzije tela jednjaka, navodi se da je debljina normalnog zida jednjaka od 3-5 mm (Campo and Traube, 1989). U našem istraživanju pronašli smo da zadebljanje zida na bilo kom nivou, mereno u aksijalnom preseku, imaju najčešće bolesnici sa ahalazijom tip 3. Statistički značajnu razliku u debljini zida između tri tipa ahalazije utvrdili smo u nivou tela jednjaka i DES ($p=0.004$, $p<0.001$). Dominantno zadebljane zida zapaža se u regiji DES-a i to kod bolesnika sa ahalazijom tip 3 (9.3 ± 1.63 cm), sa statistički značajnom razlikom između sva tri tipa ahalazije. Razlika u debljini zida tela jednjaka između grupa se uočava i u nivou karine traheje i to između tipa 1 i 3 ($p=0.001$). Značajno manji procenat bolesnika sa ahalazijom koji imaju zadebljanje zida se navodi u studiji Goldberga i saradnika (21 %) (Goldberg, et al, 2008).

Vrednost MDCT pregleda u proceni debljine zida kod bolesnika sa različitim tipovima ahalazije je nedovoljno istražena u dostupnoj literaturi. Mi smo ustanovili da najdeblji zid jednjaka imaju bolesnici sa ahalazijom tipa 3, u poređenju sa ahalazijom tipa 2 i 1. Ova tvrdnja je u korelaciji sa Mittal-ovom studijom, koji je ukazao da je debljina zida jednjaka najveća kod bolesnika sa ahalazijom tipa 3, zatim kod tipa 2, a da najtanji zid imaju bolesnici sa ahalazijom tipa 1 (Mittal, et al, 2013). Potencijalno objašnjenje ove tvrdnje može da bude u hipotezi da je hipertofija zida u direktnoj korelaciji sa većim stepenom aktivnosti jednjaka sa posledičnim srazmernim debljanjem i cirkularnih i longitudinalnih mišićnih vlakana, što skraćuje jednjak u njegovom kranio-kaudalnom smeru (Kim, et al, 2016).

Ranije studije su ukazale da zadebljanje zida jednjaka veće od 10 mm ukazuje na prisustvo neoplastičnog procesa, dok umereno i simetrično zadebljanje potvrđuje dijagnozu ahalazije (Carter, et al, 1997). Takođe, verovalo se i da zadebljanje zida veće od 5 mm sa nodularnom i/ili lobularnom prezentacijom koja ukazuje na asimetričnu prezentaciju zida posmatrano u aksijalnom preseku, najpre ukazuje na pseudoahalaziju (Licurse, et al, 2014). Nasuprot tome, u našoj studiji asimetričnu prezentaciju zida je imalo čak 61.3% bolesnika sa ahalazijom tipa 2, dok je nodularnu prezentaciju zida

imalo ukupno 15 bolesnika (29.4%) sa predominantnim javljanjem kod 83.3% bolesnika sa ahalaziom tipa 3.

Dilatacija tela jednjaka koja je definisana kao dijametar veći od 25 mm je najviše zapažena kod bolesnika sa ahalazijom tipa 1 (92.9%). Upravo u toj grupi bolesnika zabeležen je i najveći dijametar jednjaka, što je u skladu sa prethodno objavljenim studijama koje ukazuju da ahalazija tip 1 ima najširi dijametar tela jednjaka (Salvador, et al, 2014). Najuži dijametar tela jednjaka je izmeren kod bolesnika sa ahalazijom tip 3, što je objašnjeno najpre postojanjem nepropulzivnih kontrakcija koje onemogućavaju dalje širenje jednjaka (Khan, et al, 2015). To je u korelaciji i sa našom studijom, koja je pokazala da najveću prosečnu širinu lumena jednjaka imaju bolesnici sa ahalazijom tipa 1, pokazujući statistički značajnu razliku u nivou karine traheje i leve pretkomore između tipa 1 i 3, ali i između tipa ahalazije tipa 2 i 3.

U poređenju sa konvencionalnom ezofagografijom, a u korelaciji sa MDCT pregledom, MR i njen dinamički, odnosno funkcionalni pregled jednjaka (fMR) ima nekoliko prednosti: multiplanarne regije skeniranja sa vizualizacijom morfologije jednjaka, kao i torakalnih mekih tkiva. Međutim, najvažnija karakteristika MR je mogućnost ispitivanja funkcije pokretljivosti jednjaka bez upotrebe jonizujućeg zračenja, što omogućava ponavljanje pregleda u sklopu praćenja bolesnika, kao i primenu kod trudnica i mlađih osoba, kod kojih je izlaganje jonizujućem zračenju kontraindikovano (Crawley et al, 2004). Funkcionalna MR predstavlja jedan od glavnih izazova u pogledu mogućnosti u dijagnostičkom zaključivanju, još od sredine osamdesetih godina prošlog veka. Prve slike jednjaka koje su nastale upotrebom MR datiraju iz 1985. godine, kada je poređena normalna anatomija jednjaka i neoplastično izmenjenog jednjaka upotrebom dve osnovne sekvence T1 i T2 (Farzaneh, et al, 1989). Farzaneh sa saradnicima je objavio prvi rad kao klinički zasnovan, koji je ukazivao na tehničko-fizičke podatke o dobijenoj sine, tj. video MR u vidu slike sa smanjenim vremenom repeticije radiofrekventnog impulsa, ograničenim flip-uglom i manje očiglednim artefaktima nastalim usled pokreta bolesnika (Farzaneh, et al. 1989). Uopšteno govoreći, upotreba MR skeniranja u digestivnom traktu je relativno neistraženo polje: proučavanje funkcije digestivnog trakta zahteva dobru prostornu i vremensku rezoluciju (Anagnostara, et al, 2001). Trenutno iskustvo sa f-MR iz oblasti GI trakta ograničeno je na neke preliminarne i kliničke studije o aktu gutanja i drugim

novijim izveštajima o proceni pokretljivosti želuca; samo Manabe i sar. su istraživali upotrebu f-MR za procenu pokretljivosti jednjaka, uvođenjem optimizovanog protokola zasnovanog na brzim T1-sekvencama FFE (Ajaj, et al, 2004; Manabe, et al, 2004).

Dve studije istog autora objavljene iste godine, bile su prve u kojem se T1 sekvenca koristi sa turbo fast-low-angle-shot (FLASH) za procenu ezofagealnog motiliteta i definisanje MR morfo-funkcionalnih promena normalnog jednjaka kod volontera, što se koristilo za sticanje preliminarnog iskustva u ispitivanju bolesnika sa poremećajima pokretljivosti jednjaka, uključujući 3 bolesnika sa ahalazijom uzimanjem per os različitih kombinacija hrane (vode, pečurke, jogurt i voda), pomešane sa kontrastnim sredstvom (Gadolinijum), dok je u drugoj studiji posmatrana dijagnostička vrednost f-MR primenom HASTE sekvenci. Sve je ovo rađeno sa ciljem poređenja rezultata dobijenih f-MR-om i rezultata dobijenih manometrijom i barijumskom ezofagografijom (Panebianco, et al, 2006a; Panebianco, et al, 2006b). Uključeni su bili svi bolesnici koji su imali disfagiju, dok je 9 od njih imalo potvrđenu ahalaziju. Kasnije su objavljena još dva slična rada u Italiji i Japanu (Covotta, et al, 2011; Miyazaki, et al, 2014).

Kod bolesnika sa ahalazijom, najznačajniji MR nalazi su suženje distalnog dela jednjaka sa dilatacijom segmenata proksimalno, neadekvatna relaksacija DES-a i neefikasna peristaltika sa povećanim vremenom prolaska nesvarene hrane u želudac, tzv. bolusnim tranzitnim vremenom (do 20 sekundi). Kod bolesnika sa uznapredovalim stadijumom bolesti, uočava se izražena dilatacija lumena jednjaka (do 95 mm). Karakteristični nalazi prilikom MR skeniranja kod bolesnika sa tipom 3 ahalazije bili su povremeni, odnosno intermitentni prolaz bolusa kontrasta duž lumena jednjaka, sa tercijskom peristaltikom, produženim tranzitnim vremenom (12-15 s) i smanjenim kalibrom tela jednjaka, sa izgledom vadičepa. Nedostatak ove studije bio je mali broj bolesnika sa tipom 3 ahalazije, kojih je bilo samo tri u kohorti. Analiza akta gutanja barijumskog kontrastnog sredstva je komplementarna metoda MR za procenu početne ahalazije. Na kraju, nemogućnost izvođenja MR pregleda u uspravnom položaju bolesnika može otežati izvođenje pregleda i smetati bolesniku u ležećem stavu, naročito kod onih sa kasnom fazom ahalazije u kojih je tranzit bolusa često jedino moguć pod silom gravitacije. Naša studija je pokazala da je evaluacija tranzita kontrastnog sredstva kroz lumen jednjaka upotrebom T2 sekvence prilikom gutanja obične vode kao

kontrastnog materijala izvodljiva i može da pruži vredne morfološke i funkcionalne informacije o stanju jednjaka. Optimizacija ovog protokola i otkrivanje funkcionalnih i morfoloških MR obrazaca abnormalnosti, najverovatnije predstavlja obećavajući korak na novom putu za razvoj i implementaciju MR u proceni ispitanika koji imaju poremećaje pokretljivosti jednjaka. Na osnovu podataka o tipu ahalazije dobijenih manometrijskom analaziom, a u korelaciji sa nalazima fMR-a, utvrdili smo da postoji veoma dobro slaganje između manometrije i fMR u proceni tipa ahalazije ($\kappa=0,878$; 95%CI 0,742 - 1,000) u našoj istraživanoj grupi bolesnika. Opsežnija studija u većoj populaciji i korišćenje naprednih MR tehnika je i dalje neophodno kako bi se homogenizovao i eventualno nadgradio protokol pregleda, u cilju dobijanja pouzdanih rezultata ovim metodom pregleda.

Do danas postoji samo nekoliko retrospektivnih studija koje su procenjivale klinički i terapijski uspeh, bilo nakon laparoskopske miotomije, ili balon dilatacije, u pojedinačnim centrima (Costantini, et al 2015). Do 2015. godine postoji samo jedna randomizovana klinička studija sa dugoročnim praćenjem koja je ukazala na veću uspešnost u povlačenju simptoma nakon LHM u odnosu na balon dilataciju (Persoon, et al 2015), dok u kratkoročnom vremenu praćenja, uglavnom nema razlike u odnosu na stepen povlačenja simptoma kod primene obe navedene terapijske metode. U jednogodišnjem praćenju, uspešnost nakon LHM se procenjuje na oko 94%, dok tokom pet godina posle operacije ona pada na oko 84% (Vela, et al 2006). Kao jedno od mogućih objašnjenja navodi se nastavljanje kontinuiranog gubitka neurona mijenteričkog nervnog spleta i posle operacije.

Laparoskopske miotomija po Heller-u sa kreiranjem fundoplikacije danas se smatra zlatnim standardom u lečenju ahalazije jednjaka zbog odlične vizualizacije EG prelaza, mogućnosti dodavanja antirefluksne procedure, smanjene stope morbiditeta, kraćeg vremena hospitalizacije i bržeg vremena oporavka (Ali and Pellegrini, 2001). U ranom postoperativnom periodu, bolesnici osećaju minimalnu postoperativnu bolnost, hospitalizacija je kratka, u trajanju do 3 dana, uz brz povratak u svakodnevne aktivnosti (dve do tri nedelje). Simptomi se polače kod 90-95% operisanih bolesnika u prvih pet postoperativnih godina, da bi se kasnije ta stopa smanjila u narednih 5 godina na 80-90% (Inoue, et al, 2010).

Radovi iz oblasti hirurgije kod bolesnika sa ahalazijom, sa posebnim osvrtom na laparaskopsku miotomiju po Heller-a, ukazuju da nema sumnje u uspešnost i efikasnost ove hirurške procedure (Oliveira, et al, 2009) tokom nekoliko prvih postoperativnih godina praćenja. Sve objavljene studije se slažu sa dobrim do odličnim postignutim postoperativnim rezultatima, koji se kreću od 78-93% kod operisanih bolesnika (Zaninotto, et al, 2002; Bonatti, et al, 2005; Onopriev, et al, 2005; Oliveira, et al, 2009). Po nekim studijama, efikasnost dostiže čak do 95% operisanih bolesnika (Frantzides, et al, 2004). Imajući u vidu sve analizirane dostupne studije, u procesu evaluacije LHM sa fundoplikacijom, kao i evaluacije njenih hirurških modaliteta, možemo reći da je ova tehnika miotomije koja je korišćena i u našem istraživanju, bezbedna hirurška procedura, sa minimlanim hospitalnim boravkom bolesnika postoperativno, sa visokim stepenom uspešnosti, kako u kratkoročnom, tako i u dugoročnom praćenju bolesnika (Pinotti, et al, 1974; Arain, et al, 2004). LHM i njene modifikacije imaju značajan uticaj na smanjenje mortaliteta i morbiditeta kod ovih bolesnika, kao i na smanjenje intenziteta i trajanja glavnog simptoma- disfagije, postoperativno. Zbog afirmativnih rezultata na globalnom nivou, ova operacija se danas smatra operacijom izbora u hirurškom lečenju bolesnika sa ahalazijom (Pinotti, 1999; Oelschläger, et al, 2003; Arain, et al, 2004; Dang and Mercer, 2006; An Moonen, et al 2016).

Pored navedenih rezultata koje smo dobili, treba ukazati i na nedostatke i slabosti sprovedene studije. Broj bolesnika koji su imali ahalaziju tipa 3 je iznosio 6, 10% od ukupnog broja ispitanika, što je mali uzorak da bi se izveo u potpunosti validan zaključak. Svakako su za pouzdanije procene potrebne veće grupe ispitanika, ali se mora uzeti u obzir da je ovaj tip ahalazije najređi tip po svom javljanju na globalnom nivou. Radiološko ispitivanje bolesnika barijumskim kontrastnim sredstvom je nezaobilazna dijagnostička metoda, ali količina kontrasta koju bolesnici unose per os često nije uniformna usled već postojeće staze hrane i tečnosti u jednjaku, posebno kod bolesnika sa ahalazijom tipa 1. Preteran unos barijumske suspenzije može dovesti do preliivanja sadržaja u traheobronhijalno stablo, tako da se svaki bolesnik mora individualno posmatrati odnosno uzimati količinu kontrasta koju individualno može da toleriše na osnovu celokupnog kliničkog stanja. Multidetektorska kompjuterizovana tomografija, iako nije dijagnostička metoda koja se rutinski koristi u algoritmu pregleda

bolesnika sa ahalazijom, pokazala se veoma korisnom u pogledu otkrivanja ekstraesofagealnih manifestacija bolesti. Naime, usled niske seznitivnosti radiografskog pregleda grudnog koša, upotrebom MDCT pregleda dobili smo znatno veći broj bolesnika u studiji u kojih je dokazan razvoj nekog oblika plućne manifestacije ahalazije. Takođe, upotrebom MDCT modaliteta pregleda u tri ravni, moguće je proceniti kompresivni efekat dilatiranog jednjaka na traheju, bronhe i/ili srce, što sa kliničkog aspekta, može biti nepropoznato i pogrešno lečeno kao srčana insuficijencija, preteći infarkt miokarda, ili refluks želudačnog sadržaja, što kliničkog lekara udaljava od tačne i pravovremene dijagnoze. Otežavajuća okolnost pri izvođenju pregleda kompjuterizovanom tomografijom i magnetnom rezonancom, je to što se snimanje bolesnika vrši u ležećem stavu i položaju supinacije, što doprinosi većem riziku od aspiracije nesvarenog intraesofagealnog sadržaja.



Slika 16. MDCT pregled jednjaka u semi-sagitalnoj ravni i "volume rendering"rekonstrukcij, sa računanim volumena dilatiranog

VI ZAKLJUČCI

1. Modifikovani simptomatološki upitnik je pokazao zadovoljavajuću unutrašnju konzistentnost u kliničkoj proceni težine simptoma ahalazije u odnosu na kombinaciju stepena i učestalosti javljanja dva najčešća kardinalna simptoma: disfagije i regurgitacije.
2. Rendgenski pregled jednjaka barijumskim kontrastom je radiološka metoda koja omogućava brzo i precizno postavljanje dijagnoze ahalazije i procenu tipa ahalazije sa zadovoljavajućem pouzdanošću.
3. Vremenski definisana barijumska ezofagografija (VDBE) je korisna radiološka metoda za morfološku preoperativnu procenu težine ahalazije i postoperativnu procenu uspeha hirurške intervencije.
4. Procentualno postoperativno smanjenje visine stuba barijuskog kontrasta na VDBE u 5. minutu značajno korelira sa simptomatološkim uspehom hirurškog lečenja, tj. procentualnim postoperativnim smanjenjem simptom-skora, na osnovu čega se može smatrati pouzdanim pokazateljem uspeha hirurške intervencije.
5. MDCT pregled je korisna radiološka metoda u dijagnostici patoloških promena u plućima i ekstraefagealnih komplikacija, kao i za detaljnu morfometrijsku analizu jednjaka kod pacijenata sa ahalazijom, sa značajnim prediktivnim potencijalom za postoperativni ishod.
6. MR pregled omogućava detaljnu analizu morfoloških i funkcionalnih karakteristika jednjaka pacijenata sa ahalazijom i pouzdanu procenu tipa ahalazije.
7. Radiološke metode pregleda (rendgenski pregled jednjaka barijumskim kontrastom sa VDBE, MDCT i MR) značajno unapređuju dijagnostiku ahalazije i omogućavaju pouzdanu predikciju i procenu ishoda hirurškog lečenja.

VII LITERATURA

- Moersch HJ. Cardiospasm: diagnosis and treatment. *Ann Surg.* 1933;98(2):232–8.
- Ajaj W, Goehde S, Papanikolau N, et al. Real-time high-resolution MRI for the assessment of gastric motility disorders. *Gut.* 2004; 53:1256–1261.
- Ajaj W, Goyen M, Herrmann B, et al. Measuring tongue volumes and visualizing the chewing and swallowing process using real-time True FISP imaging: initial clinical experience in healthy volunteers and patients with acromegaly. *Eur Radiol.* 2005; 15: 913–918.
- Akamua G. Achalasia oesophagi and associated diseases. *Acta Chir Scand.* 1969; 135 (5): 421-7.
- Alahdob YO, Eren F, Giral A, et al. Preliminary evidence of an association between the functional c-kit rs6554199 polymorphism and achalasia in a Turkish population. *Neurogastroenterol Motil.* 2012; 24:27–30.
- Ali A, Pellegrini CA. Laparoscopic myotomy: technique and efficacy in treating achalasia. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2001; 11: 347-58.
- Amaravadi R, Levine MS, Rubesin SE, et al. Achalasia with complete relaxation of the lower esophageal sphincter: radiographic manometric correlation. *Radiology* 2005; 235: 886–891.
- Anagnostara A, Stoeckli S, Weber OM, Kollias SS. Evaluation of the anatomical and functional properties of deglutition with various kinetic high speed MRI sequences. *J Magn Reson Imaging.* 2001; 14: 194–199.
- Arain MA, Peters JH, Tamhankar AP, et al. Preoperative lower esophageal sphincter pressure affects outcome of laparoscopic esophageal myotomy for achalasia. *J Gastroint Surg* 2004; 8: 328-34.
- Ba-Ssalamah, A, Zacherl J, Noebauer-Huhmann IM, et al. Dedicated multi-detector CT of the esophagus: spectrum of diseases. *Abdom Imag.* 2009; 34:3-18.
- Beck WC, Sharp KW. Achalasia. *Surg Clin North Am.* 2011; 91: 1031–1037.
- Becker J, Haas SL, Mokrowiecka A, et al. The HLA-DQβ1 insertion is a strong achalasia riskfactor and displays a geospatial north-south gradient among Europeans. *Eur J Hum Genet.* 2016; 24(8):1228-31.
- Becker J, Niebisch S, Ricchiuto, A et al. Comprehensive epidemiological and genotype-phenotype analyses in a large European sample with idiopathic achalasia. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2016; 28(6): 689-95.
- Benjamin SB, Gerhardt DC, Castell DO. High amplitude peristaltic contractions associated with chest pain and/or dysphagia. *Gastroenterology.* 1979; 77: 478–483.

- Berkovich GY, Levine MS, Miller Jr WT. CT findings in patients with esophagitis. *AJR Am J Roentgenol.* 2000; 175: 1431-4.
- Birgisson S, Richter JE. Achalasia in Iceland, 1952-2002: an epidemiologic study. *Dig Dis Sci.* 2007; 52(8): 1855-60.
- Bloomston M, Durkin A, Boyce HW, Johnson M, Rosemurgy AS. Early results of laparoscopic Heller myotomy do not necessarily predict long-term outcome. *Am J Surg.* 2004; 187: 403-407.
- Boeckxstaens GE. The lower esophageal sphincter. *Neurogastroenterol Motil.* 2005; 17(Suppl 1):13-21.
- Boeckxstaens G, Zaninotto G. Achalasia and esophago-gastric junction outflow obstruction: focus on the subtypes. *Neurogastroenterol Motil.* 2012; 24: 0127–31.
- Boeckxstaens GE, Annese V, des Varannes SB, et al. Pneumatic dilation versus laparoscopic Heller's myotomy for idiopathic achalasia. *N Engl J Med.* 2011; 364: 1807-1816.
- Boeckxstaens GE, Zaninotto G, Richter JE. Achalasia. *Lancet* 2014; 383: 83–93.
- Bonatti H, Hinder RA, Klocker J, et al. Long-term results of laparoscopic Heller myotomy with partial fundoplication for the treatment of achalasia. *Am J surg* 2005; 190: 874-8.
- Bonavina L. Minimally invasive surgery for achalasia. *World J Gastroenterol.* 2006; 12:5921-5925.
- 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.
- Borges AA, Lemme EM, Abrahao LJ Jr, et al. Pneumatic dilation versus laparoscopic Heller myotomy for the treatment of achalasia: variables related to a good response. *Dis Esophagus.* 2014; 27: 18-23.
- Boyce HW. Endoscopic definitions of esophagogastric junction regional anatomy. *Gastrointestinal Endoscopy.* 2000; 51: 586-592.
- Bredenoord AJ, Fox M, Kahrilas PJ, et al. Chicago classification criteria of esophageal motility disorders defined in high resolution esophageal pressure topography. *Neurogastroenterol Motil.* 2012; 24(suppl 1): 57-65.
- Brunnicardi F, et al (2014). *Schwartz's Principles of Surgery.* 10th edition. New York: McGraw-Hill Education.
- Calixto OJ, Anaya JM. Socioeconomic status. The relations with health and autoimmune diseases. *Autoimmun Rev.* 2014; 13: 641-654.
- Camacho-Lobato L, Katz PO, Eveland J, et al. Vigorous achalasia: original description requires minor change. *J Clin Gastroenterol.* 2001; 33(5): 375-7.

- Campo S, Traube M. Lower esophageal sphincter dysfunction in diffuse esophageal spasm. *Am J Gastroenterol.* 1989; 84: 928–932.
- Carlson DA, Pandolfino JE. High-Resolution Manometry in Clinical Practice. *Gastroenterology and Hepatology.* 2015; 11(6): 374-84.
- Carter M, Deckmann RC, Smith RC, et al. Differentiation of achalasia from pseudoachalasia by computed tomography. *Am J Gastroenterol.* 1997; 92(4): 624-8.
- Castagliuolo I, Brun P, Costantini M, et al. Esophageal achalasia: is the herpes simplex virus really innocent? *J Gastrointest Surg.* 2004; 8: 24–30.
- Chen YM, Ott DJ, Hewson EG, et al. Diffuse esophageal spasm: radiographic and manometric correlation. *Radiology* 1989; 170: 807-10.
- Chrystoja CC, Darling GE, Diamant NE, et al. Achalasia-specific quality of life after pneumatic dilation or laparoscopic heller myotomy with partial fundoplication: a multicenter, randomized clinical trial. *Am J Gastroenterol.* 2016; 111: 1536-1545.
- Chuah SK, Hsu PI, Wu KL, Wu DC, Tai WC, Changchien CS. 2011 update on esophageal achalasia. *World J Gastroenterol.* 2012; 18:1573-8.
- Coleman HG, Bhat S, Murray LJ, McManus D, Gavin AT, Johnston BT. Increasing incidence of Barrett’s oesophagus: a population-based study. *Eur J Epidemiol.* 2011; 26: 739-745.
- Coleman HG, Gray RT, Lau, et al. Socio-economic status and lifestyle factors are associated with achalasia risk: A population-based case-control study. *World J Gastroenterol.* 2016; 22(15): 4002-4008.
- Costantini M, Zaninotto G, Guirroli E, et al. The laparoscopic Heller-Dor operation remains an effective treatment for esophageal achalasia at a minimum 6-year follow-up. *Surg Endosc.* 2005; 19: 345–51.
- Covotta F, Piretta L, Badiali D, et al. Functional Magnetic Resonance in the Evaluation of Oesophageal Motility Disorders. *Gastroenterology Research and Practice* Volume 2011; 367639. doi: 10.1155/2011/367639.
- Crawley MT, Savage P, Oakley F. Patient and operator dose during fluoroscopic examination of swallow mechanism. *Br J Radiol.* 2004; 77: 654–656.
- Csendes A, Maluenda F, Braghetto I, et al. Location of the lower esophageal sphincter and the squamous columnar mucosal junction in 109 healthy controls and 778 patients with different degrees of endoscopic esophagitis. *Gut.* 1993; 34: 21-27.
- Cusumano A, Bonavina L, Norberto L, et al. Early and long-term results of pneumatic dilation in the treatment of oesophageal achalasia. *SurgEndosc.* 1991; 5: 9-10.
- Dang Y, Mercer D. Treatment of esophageal achalasia with Heller myotomy: retrospective evaluation of patient satisfaction and disease specific quality of life. *Can J Surg* 2006; 49: 267-271.

de Leon AR, de la Serna JP, Santiago JL, et al. Association between idiopathic achalasia and IL23R gene. *Neurogastroenterol Motil.* 2010; 22:734–38.

de la Concha EG, Fernandez-Arquero M, Conejero L, et al. Presence of a protective allele for achalasia on the central region of the major histocompatibility complex. *Tissue Antigens.* 2000; 56: 149–53.

Dochi AH, Aw J, Costa F, et al. Cervical tracheal Compression in a Patient with Achalasia: An Uncommon Event. *Am J Neuroradiol.* 2009; 30: 813-14.

Dunaway PM, Wong RK. Risk and surveillance intervals for squamouscell carcinoma in achalasia. *Gastrointest Endosc Clin N Am.*2001; 11: 425-434.

Eckardt VF, Hoischen T, Bernhard G. Life expectancy, complications, and causes of death in patients with achalasia: results of a 33-year follow-up investigation. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2008; 20: 956–960.

Eckardt VF, Aignherr C, Bernhard G. Predictors of outcome in patients with achalasia treated by pneumatic dilation. *Gastroenterology.* 1992; 103(6): 1732-1738.

Eckardt VF, Stauf B, Bernhard G. Chestpain in achalasia: patient characteristics and clinical course. *Gastroenterology.* 1999; 116: 1300–04.

Eckardt VF. Clinical presentations and complications of achalasia. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2001; 11: 281–92.

Eckardt AJ, Eckardt VF. Current clinical approach to achalasia. *World J Gastroenterol.* 2009; 15: 3969-3975.

Eisenberg (2003). *Gastrointestinal radiology.* 4th Ed. California: Williams and Wilkins.

El-Takli I, O'Brien P, Paterson WG. Clinical diagnosis of achalasia: how reliable is the barium x-ray? *Can J Gastroenterol.* 2006; 20(5): 335-337.

Ellis FH, Olsen AM, Holman CB, et al. Surgical treatment of cardiospasm (achalasio of the esophagus): consideration of aspects of esophagomyotomy. *JAMA.* 1958; 166:29.

Enestvedt BK, Williams JL, Sonnenberg A, et al. Epidemiology and Practice Patterns of Achalasia in a Large Multi-Center Database. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011; 33(11): 1365-2036.

Enestvedt BK, Williams JL, Sonnenberg A. Epidemiology and practice patterns of achalasia in a large multi-centre database. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011; 33: 1209–14.

Erić-Marinković J, Dotlić R, Janošević S, i sar. (urednici) *Statistika za istraživače u oblasti medicinskih nauka.* Beograd: Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Beograd 2001.

Esteban-Vasallo MD, Domínguez-Berjón MF, Gil-Prieto R, Astray-Mochales J, Gil de Miguel A. Sociodemographic characteristics and chronic medical conditions as risk factors for herpes zoster: a population-based study from primary care in Madrid (Spain). *Hum Vaccin Immunother*2014; 10: 1650-1660.

- Eypasch EP, Stein HJ, DeMeester TR, et al. A new technique to define and clarify esophageal motor disorder. *Am J Surg.*1990; 159: 144-51.
- Facco M, Brun P, Baesso I, et al. T cells in the myenteric plexus of achalasia patients show a skewed TCR repertoire and react to HSV-1 antigens. *Am J Gastroenterol* 2008; 103:1598–609.
- Farzaneh F, Riederer SJ, Lee JN, Tasciyan T, Wright JC, Spritzer CE (1989). MR fluoroscopy: initial clinical studies. *Radiology.* 171:545–549.
- 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.
- Fisichella PM, Raz D, Palazzo F, et al. Clinical, radiological, and manometric profile in 145 patients with untreated achalasia. *World J Surg.* 2008; 32: 1974–79.
- Fletcher J, Wirz A, Young J, Vallence R, McColl KEL. Unbuffered highly acidic gastric juice exists at the gastroesophageal junction after a meal. *Gastroenterology.* 2001; 121: 775-783.
- Forsell L, Cnattingius S, Bottai M, Bonamy EAK, Lagergren J, Agréus L, et al. Increased risk of Barrett’s esophagus among individuals born preterm or small for gestational age. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 790-794.
- Francis DL, Katzka DA. Achalasia: update on the disease and its treatment. *Gastroenterology.* 2010; 139: 369-374.
- Frantzides CT, Moore RE, Carlson MA, et al. Minimally invasive surgery for achalasia: a 10-year experience. *J Gastrointest Surg.* 2004; 8: 18-23.
- Gennaro N, Portale G, Gallo C, et al. Esophageal achalasia in the Veneto region: epidemiology and treatment. *Epidemiology and treatment of achalasia. J Gastrointest Surg* 2011;15(3): 423-8.
- Gerzić Z. Funkcionalna oboljanja jednjaka. *Hirurgija jednjaka: Beograd; Verzapress* 1998: 159-185.
- Gerzić Z B (1998). *Hirurgija jednjaka. Beograd: Verzalpress.*
- Gockel I, Junginget T, Volker E. Persistent and Recurrent Achalasia after Heller Myotomy. *ArchSurg.* 2007; 142(11): 1093-1097.
- Gockel I,Becker J, Wouters MM, et al. Common variants in the HLA-DQ region confersusceptibility to idiopathic achalasia. *Nat Genet.* 2014; 46(8): 901-4.
- Goldberg MF, Levine MS, Torigian DA. Diffuse Esophageal Spasm: CT Findings in Seven Patients. *AJR.*2008; 191: 758–763.
- Gray H, Bannister LH, Berry MM, Williams PL. (1995). *Gray’s Anatomy: The anatomical basis of medicine and surgery.* Eds. New York: Churchill Livingstone.

Guardino JM, Vela MF, Connor JT, et al. Pneumatic dilation for the treatment of achalasia in untreated patients and patients with failed Heller myotomy. *J Clinical Gastroenterol.* 2004; 38: 855-60.

Guyton AC. Guyton (1999). *Medicinska fiziologija*. 9.Izd. Beograd: Savremena administracija.

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. DOI: 10.1111/nmo.13287
Hejazi RA, Zhang D, McCallum RW. Gastroparesis, pseudoachalasia and impaired intestinal motility as paraneoplastic manifestations of small cell lung cancer. *Am J Med Sci.*2009; 338:69–71.

Heller E. Extramukose kerkioplastic beim chronischen Kardiospasmus mit Dilatation des Oesophagus Mitt Grenzgeb. *Med Chir.* 1914; 27: 141-149.

Herbella FA, Aquino JL, Stefani-Nakano S, et al. Treatment of achalasia: lessons learned with Chagas' disease. *Dis Esophagus.* 2008; 21: 461–67.

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.

Howard PJ, Maher L, Pryde A, Cameron EW, Heading RC. Five year prospective study of the incidence, clinical features, and diagnosis of achalasia in Edinburgh. *Gut.* 1992; 33:1011–5.

Hurst F. The treatment of achalasia of the cardia: so-called “cardiospasm”. *Lancet* 1927; 1: 618.

Inoue H, Minami H, Kobayashi Y, et al. Peroral endoscopic myotomy (POEM) for esophageal achalasia. *Endoscopy* 2001; 42: 265-71.

International High Resolution Manometry Working Group. The Chicago Classification of Esophageal Motility Disorders, v3.0. *Neurogastroenterol Motil.* 2015; 27(2):160–174.

Jackson C. The diaphragmatic pinchcock in so-called cardiospasm. *Laryngoscope* 1922; 32: 139.

Ju H, Ma Y, Liang K, et al. Function of high-resolution manometry in the analysis of peroral endoscopic myotomy for achalasia. *Surg Endosc.* 2015; 30(3):1094-9.

Kahrilas PJ, Bredenoord AJ, Fox M, Gyawali CP, Roman S, Smout M, Pandolfino JE. An International High Resolution Manometry Working Group. The Chicago Classification of Esophageal motility disorders, v3. *Neurogastroenterol Motil.* 2015; 27(2): 160-74.

Kahrilas PJ, Lee TJ. Pathophysiology of gastroesophageal reflux disease. *Thorac Surg Clin.* 2005; 15: 323-333.

- Kandulski A, Fuchs KH, Weigt J, Malfertheiner P. Jackhammer esophagus: high-resolution manometry and therapeutic approach using peroral endoscopic myotomy (POEM). *Dis Esophagus* 2014; 29(6): 695-6.
- Khan MQ, AlQaraawi A, Al-Sohaibani F. Clinical, Endoscopic, and Radiologic Features of Three Subtypes of Achalasia, Classified Using High-Resolution Manometry. *Saudi J Gastroenterol.* 2015; 21(3):152–157.
- Khandelwal S, Petersen R, Tatum R, et al. Improvement of respiratory symptoms following Heller myotomy for achalasia. *J gastrointest Surg* 2011; 15:235-239.
- Kilic A, Schuchert MJ, Pennathur A, et al. Long-term outcomes of laparoscopic Heller myotomy for achalasia. *Surgery* 2009;146:826–831.
- Kim E, Lee H, Jung H, et al. Achalasia in Korea: An Epidemiologic Study Using a National Healthcare Database. *JKorean Med Sci.* 2014; 29: 576-580.
- Kim TH, Patel N, Ledgerwood-Lee M. Esophageal contractions in type 3 achalasia esophagus: simultaneous or peristaltic? *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2016; 310(9): 689–695.
- Korsapati H, Bhargava V, Mittal RK. Reversal of asynchrony between circular and longitudinal muscle contraction in nutcracker esophagus by atropine. *Gastroenterology.* 2008; 135: 796-802.
- Kraichely RE, Farrugia G. Achalasia: physiology and etiopathogenesis. *Dis Esophagus* 2006; 19: 213-223.
- Krill JT, Naik RD, Vaezi MF. Clinical management of achalasia: current state of the art *Clin Exp Gastroenterol.* 2016; pp. 71-82.
- Kumbhari V, Khashab MA. Peroral endoscopic myotomy. *World J Gastrointest Endosc.* 2015; pp. 496-509.
- Kumbhari V, Tieu AH, Onimaru M, et al. Peroral endoscopic myotomy (POEM) vs laparoscopic Heller myotomy (LHM) for the treatment of Type III achalasia in 75 patients: a multicenter comparative study. *Endosc Int Open* 2015; 03:E195–E201.
- Laurino-Neto RM, Harbella F, Schlottmann F, et al. Evaluation of esophageal achalasia: from symptoms to the Chicago classification abcd. *Arq Bras CirDig.* 2018; 31(2):e1376 DOI: /10.1590/0102-672020180001e1376.
- Lazic J, Sobic V (ur), 2007. *Radiologija.* Beograd: Medicinska knjiga.
- Leeuwenburgh I, Scholten P, Alderliesten J, Tilanus HW, Looman CW, Steijgerberg EW, et al. Long-term esophageal cancer risk in patients with primary achalasia: a prospective study. *Am J Gastroenterol.* 2010; 105: 2144-2149.
- Leeuwenburgh I, Scholten P, Caljé TJ, Vaessen RJ, Tilanus HW, Hansen BE, et al. Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma are common after treatment for achalasia. *Dig Dis Sci.* 2013; 58: 244-252.

- Lendrum C. Anatomic features of the cardiac orifice of the stomach with special reference to cardiospasm. *Arch Intern Med.* 1937; 59: 474-511.
- Li J, Lieb J, Gianos M. Reasons and prevalence of reoperations after esophagomyotomy for achalasia. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2012; 22(5): 392-5.
- Licurse MY, Levine MS, Torigian DA, et al. Utility of chest CT for differentiating primary and secondary achalasia. *Clinical Radiology.* 2014; 69: 1019-1026.
- Liebermann-Meffert D, Allgower M, Schmid P, et al, Muscular equivalent of the lower esophageal sphincter. *Gastroenterology.* 1979; 76: 31-38.
- Lynch KL, Pandolfino JE, Howden CW, et al. Major complications of pneumatic dilation and Heller myotomy for achalasia: single-center experience and systematic review of the literature. *Am J Gastroenterol.* 2012; 107(12): 1817-25.
- Makharia GK, Seith A, Sharma SK. Structural and functional abnormalities in lungs in patients with achalasia. *Neurogastroenterol Motil.* 2009; 21: 603–20.
- Malek AM, Barchowsky A, Bowser R, Heiman-Patterson T, Lacomis D, Rana S, Youk A, et al. Environmental and occupational riskfactors for amyotrophic lateral sclerosis: a case-control study. *Neurodegener Dis.* 2014; 14: 31-38.
- Manabe T, Kawamitsu H, Higashino T, et al. Esophageal magnetic resonance fluoroscopy: optimization of the sequence. *J Comput Assist Tomogr.* 2004; 28: 697–703.
- Margotta R (2001). *History of Medicine.* London: Chancellor Press.
- Marlais M, Fishman JR, Fell JM, et al. UK incidence of achalasia: an 11-year national epidemiological study. *Arch Dis Child.* 2011; 96(2): 192-4.
- Mason RJ, Bremner CG. O cirurgião e o laboratório de estudo funcional do esôfago. *Arq Bras Cir Dig.* 1993;8:28-32.
- Mayberry JF. Epidemiology and demographics of achalasia. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2001; 11: 235-48.
- Mayberry JF, Atkinson M. Variations in the prevalence of achalasia in Great Britain and Ireland: an epidemiological study based on hospital admissions. *Q J Med.* 1987; 62:67–74.
- 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.
- Mikaeli J, Farrokhi F, Bishehsari F, et al. Gender effect on clinical features of achalasia: a prospective study. *BMC Gastroenterology.* 2006; 6:12.
- Mittal RK, Balaban RK. The esophagogastric junction. *N Engl J Med.* 1997; 336: 924-932.

- Mittal RK, Hong SJ, Bhargava V. Longitudinal muscle dysfunction in achalasia esophagus and its relevance. *J Neurogastroenterol Motil.* 2013; 19:126–136.
- Mittal RK, Bhalla V. Oesophageal motor function and its disorders. *Gut* 2004;53: 1536-1542.
- Mittal RK, Zifan A, Kumar D, et al. 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; 313(3):G212-G219.
- Miyamoto S, Konda Y, Matsui M, et al. Acute Airway Obstruction in a Patient with Achalasia. *Intern Med* 2011; 50: 2333-2336.
- Miyazaki Y, Nakajima K, Sumikawa M, et al. Magnetic resonance imaging for simultaneous morphological and functional evaluation of esophageal motility disorders. *Surg Today*; 2014; 44: 668–676.
- Molena D, Mungo B, Stem M. Outcomes of esophagectomy for esophageal achalasia in the United States. *J Gastrointest Surg.* 2014;18(2):310-7.
- Moonen A, Annese V, Belmans A, et al. Long-term results of the European achalasia trial: a multicentre randomised controlled trial comparing pneumatic dilation versus laparoscopic Heller myotomy. *Gut* 2016; 65: 732-739.
- Moses PL, Ellis LM, Anees MR, et al. Antineuronal antibodies in idiopathic achalasia and gastroesophageal reflux disease. *Gut.* 2003; 52: 629-636.
- Murray LJ, McCrum EE, Evans AE, Bamford KB. Epidemiology of Helicobacter pylori infection among 4742 randomly selected subjects from Northern Ireland. *Int J Epidemiol.* 1997; 26: 880-887.
- Naganawa S, Ishiguchi T, Ishigaki T, Sato K, Katagiri T, Kishimoto H, Mimura T, Takizawa O, Imura C. Real-time interactive MR imaging system: sequence optimization, and basic clinical evaluations. *Radiat Med.* 2000; 18:71–79.
- Neyaz ZZ, Gupta M, Ghosal UC. How to perform and interpret timed barium esophagogram. *J Neurogastroenterol Motil* 2013; 19: 251-256.
- Nguyen NQ, Holloway RH. Recent developments in esophageal motor disorders. *Curr Opin Gastroenterol.* 2005; 21:478-484.
- Norton S, Matthews FE, Barnes DE, Yaffe K, Brayne C. Potential for primary prevention of Alzheimer's disease: an analysis of population-based data. *Lancet Neurol* 2014; 13: 788-794.
- Novais PA, Lemme EM. 24-h pH monitoring patterns and clinical response after achalasia treatment with pneumatic dilation or laparoscopic Heller myotomy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010; 32: 1257-1265.

- O'Neill OM, Johnston BT, Coleman HG. Achalasia: a review of clinical diagnosis, epidemiology, treatment and outcomes. *World J Gastroenterol.* 2013; 19: 5806-5812.
- Oberg S, Peters JH, DeMeester TR, et al. Inflammation and metaplasia of the cardia are manifestation of gastroesophageal reflux disease. *Ann Surg.* 1997; 226: 522-532.
- Oelschlagel BK, Chang L, Pellegrini CA. Improved outcome after extended gastric myotomy for achalasia. *Arch Surg* 2003; 138: 490-5; discussion 495-47.
- Oezcelik A, Hagen JA, Halls JM, et al. An improved method of assessing esophageal emptying using the timed barium study following surgical myotomy for achalasia. *J Gastrointest Surg.* 2009;13:14–18.
- Oliveira GC, Lopes LR, Andreollo NA, Braga NS, Neto JSC. Surgical treatment of megaesophagus at UNICAMP hospital of clinics - associated factors with better and worse results. *Rev Col Bras Cir* 2009; 36: 300-6.
- Onimaru M, Inoue H, Ikeda H, et al. Peroralendoscopicmyotomy is a viableoptionforfailedsurgicalesophagocardiomyotomyinsteadofredosurgicalHellermyotomy: a single center prospective study. *J Am CollSurg.* 2013; 217: 598-605.
- Onopriev VI, Durlsheter VM, Ryabchun VV. Comparative pre- and postoperative results analysis of functional state of the esophagus assessment in patients with various stages of achalasia. *Eur J Cardio Thoracic Surg.* 2005; 28: 1-6.
- Ortega JA, Madureri V, Perez L. Endoscopic myotomy in the treatment of achalasia *Gastrointest Endosc.* 1980; pp. 8-10.
- Paladini F, Cocco E, Cascino I, et al. Age-dependent association of idiopathic achalasia with vasoactive intestinal peptide receptor 1 gene. *Neurogastroenterol Motil.* 2009; 21: 597–602.
- Pandolfino JE, Kwiatek MA, Nealis T, Bulsiewicz W, Post J, Kahrilas PJ. Achalasia: a new clinically relevant classification by high-resolution manometry. *Gastroenterology.* 2008; 135: 1526–1533.
- Panebianco V, Tomei E, Anzidei M, et al. Functional MRI in the evaluation of oesophageal motility: feasibility, MRI patterns of normality, and preliminary experience in subjects with motility disorders. *Radiol med.* 2006; 111: 881–889.
- Panebianco V, Habib FI, Tomei E, et al. Initial experience with magnetic resonance fluoroscopy in the evaluation of oesophageal motility disorders. Comparison with manometry and barium fluoroscopy. *Eur Radiol.* 2006; 16: 1926–1933.
- Patel DA, Hannan KP, Zifodya JS, Vaezi MF. Idiopathic (primary) achalasia: a review. *Orphanet J Rar Dis.* 2015; 2015; 10-89.
- Park W, Vaezi MF. Etiology and pathogenesis of achalasia: the current understanding. *Am J Gastroenterol.*2005; 100: 1404-14.

- Park W, Vaezi MF. Etiology and pathogenesis of achalasia: the current understanding. *Am J Gastroenterol.* 2005; 100: 1404-14.
- Parshad R, Devana SK, Panchanatheeswaran K, Saraya A, Makharia GK, Sharma SK, Bhalla AS. 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.
- Pasricha PJ, Hawari R, Ahmed I, et al. Submucosal endoscopic esophageal myotomy: a novel experimental approach for the treatment of achalasia. *Endoscopy.* 2007; pp. 761-764.
- Patti MG, Gorodner MV, Galvani C, et al. Spectrum of esophageal motility disorders. *Arch Surg.* 2005; 140: 442-449.
- Patti MG, Allaix ME. Recurrent symptoms after Heller myotomy for achalasia: evaluation and treatment. *World J Surg.* 2015; 39: 1625-30.
- Patti M, Fisichella P. Controversies in management of achalasia. *J Gastrintest Surg.* 2014; 18(9): 1705-9.
- Peillon C, Fromont G, Auvray S, Siriser F. Achalasia: the case for primary laparoscopic treatment. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2001; 11: 71-75.
- Pellegrini C, et al. Thoracoscopic esophagomyotomy: initial experience with a new approach for the treatment of achalasia. *ASSn Surg.* 1992; 216(3):291.
- Pellegrini C, Wetter LA, Patti MG, et al. Thoracoscopic esophagomyotomy. Initial experience with a new approach for achalasia. *Ann Surg.* 1992; 216: 291-296.
- Panebianco V, Tomei E, Anzidei M, et al. Functional MRI in the evaluation of oesophageal motility: feasibility, MRI patterns of normality, and preliminary experience in subjects with motility disorders. *Radiol med.* 2006; 111: 881–889.
- Panebianco V, Habib FI, Tomei E, et al. Initial experience with magnetic resonance fluoroscopy in the evaluation of oesophageal motility disorders. Comparison with manometry and barium fluoroscopy. *Eur Radiol.* 2006; 16: 1926–1933.
- Perretta S, Fisichella PM, Galvani C, et al. Achalasia and chest pain: effect of laparoscopic Heller myotomy. *J Gastrointest Surg.* 2003; 7(5): 595-8.
- Persson J, Johnsson E, Kostic S, et al. Treatment of achalasia with laparoscopic myotomy or pneumatic dilatation: long-term results of a prospective, randomized study. *World J Surg.* 2015; 39: 713-720.
- Peters JH, DeMeester TR. Esophagus and diaphragmatic hernia. In: Schwartz SI, Shires TG, Spencer FC, eds. *Principles of Surgery.* 7th Ed. New York, NY: McGraw-Hill 1999: 1081-1179

- Peters LJ, Maas LC, Petty D, Daton C, Penner D, Wu W, et al. Spontaneous non-cardiac chest pain: evaluation by 24-hour ambulatory esophageal motility and pH monitoring. *Gastroenterology*.1988; 94: 878–886.
- Pinotti HV, Ellenbogen G, Gama-Rodrigues JJ, et al. Novas bases para o tratamento cirúrgico do megaesôfago: esôfagocardiomiectomia com esôfagofundogastropexia. *Rev Ass Med Bras* 1974; 20: 331-4.
- Pinazo MJ, Canas E, Elizalde JI, et al. Diagnosis, management and treatment of chronic Chagas' gastrointestinal disease in areas where *Trypanosoma cruzi* infection is not endemic. *Gastroenterol Hepatol*. 2010; 33: 191–200.
- Pohl D, Tutuian R. Achalasia: An overview of diagnosis and treatment. *J Gastrointestin Liver Dis*.2007; 16: 297-303.
- Ponce J, Ortiz V, Maroto N, et al. High prevalence of heartburn and low acid sensitivity in patients with idiopathic achalasia. *Dig Dis Sci*. 2011; 56(3): 773-6.
- Quint LE, Glazer GM, Orringer MB. Esophageal imaging by MR and CT: study of normal anatomy and neoplasms. *Radiology*. 1985; 156(3): 727-31.
- Rabushka LS, Fishman EK, Kuhlman JE. CT evaluation of achalasia. *J Comput Assist Tomogr*. 1991; 15(3):434-9.
- Reddymasu S, Borhan-Manesh F, Jordan PA. Spontaneous pneumomediastinum due to achalasia: a case report. *South Med J*. 2006; 99: 892–3.
- Richards WG, Sugarbaker D. Neuronal control of esophageal function. *Chest Surg Clin North Am*. 1995; 5: 157-171.
- Richards WO, Torquati A, Holzman MD, et al. Heller myotomy versus Heller myotomy with Dor fundoplication for achalasia: a prospective randomized double-blind clinical trial. *AnnSurg*. 2004; 240: 405-412; discussion 412-415.
- Richter JE. Oesophageal motility disorders. *Lancet* 2001; 358: 823–828.
- Richter JE. Achalasia. In: Castel DO, Richter JE (eds.) *The esophagus*, 4thed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2004: 221-261.
- Rohof WO, Salvador R, Annese V, et al. Outcomes of treatment for achalasia depend on manometric subtype. *Gastroenterology*.2013; 144: 718–25.
- Roman S, Zerbib F, Queneherve L, et al. The Chicago classification for achalasia in a French multicentric cohort. *Dig Liver Dis*. 2012; 44: 976-980.
- Roman S, Huot L, Zerbib F, et al. High-resolution manometry improves the diagnosis of esophageal motility disorders in patients with dysphagia: a randomized multicenter study. *Am J Gastroenterol*. 2016; 111: 372-380.
- Roman S, Kahrilas PJ. Management of Spastic Disorders of the Esophagus, *Gastroenterol Clin North Am*. 2013; 42(1):27-43.

- Rosen MJ, Novitsky YW, et al. Laparoscopic Heller Myotomy for Achalasia in 101 Patients: Can Successful Symptomatic Outcomes Be Predicted? *Surgical Innovation* 2007; Volume 14, Number 3:177-183
- Rosen MJ, Novitsky YW, Cobb WS, et al. Laparoscopic Heller Myotomy for Achalasia in 101 Patients: Can Successful Symptomatic Outcomes Be Predicted? *Surgical Innovation*. Volume 14. Number 3. 2007; 177-183.
- Ruiz-de-Leon A, Mendoza J, Sevilla-Mantilla C, et al. Myenteric antiplexus antibodies and class II HLA in achalasia. *Dig Dis Sci*. 2002; 47:15–19.
- 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.
- 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.
- Santiago JL, Martínez A, Benito MS, Ruiz de León A, Mendoza JL, Fernández-Arquero M, Figueredo MA, de la Concha EG, Urcelay E. Gender-specific association of the PTPN22 C1858T polymorphism with achalasia. *Hum Immunol*. 2007; 68:867-70.
- Schoenberg MB, Marx S, Kersten JF. Laparoscopic Heller myotomy versus endoscopic balloon dilatation for the treatment of achalasia: a network meta-analysis. *Ann Surg*. 2013; 258(6): 943-52.
- Sinan H, Tatum RP, Soares RV. Prevalence of respiratory symptoms in patients with achalasia. *Dis Esophagus*. 2011; 24(4):224-8.
- Sadowski DC, Ackah F, Jiang B, et al. Achalasia: incidence, prevalence and survival. A population-based study. *Neurogastroenterol Motil*. 2010; 22(9):e256-61.
- Sanderson DR, Ellis FH Jr, Schlegel JF, Olsen AM. Syndrome of vigorous achalasia: clinical and physiologic observations. *Dis Chest*. 1967; 52: 508–517.
- Shimi S, Nathanson LK, Cuschieri A. Laparoscopic cardiomyotomy for achalasia. *J R Coll Surg Edinb*. 1991; 36: 152-154.
- Shirani A, Tremlett H. The effect of smoking on the symptoms and progression of multiple sclerosis: a review. *J Inflamm Res*. 2010; 3: 115-126.
- Simić A, Skrobić O. (2015) *Motilitet digestivnog sistema*. Ruma: Štampa.
- Simić A. (2007) *Procena efikasnosti antirefluksnih hirurških procedura u lečenju funkcionalnih oboljenja ezofagogastričnog prelaza*. Doktorska disertacija. Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu.
- Simić AP, Radovanović NS, Skrobić OM, Ražnatović ZJ, Peško PM. Significance of limited hiatal dissection in surgery for achalasia. *Journal of Gastrointestinal Surgery* 2010; 14 (4): 587-593.

- Simić A, Skrobić O, Peško P. Surgery for Achalasia. In: Simić A, Bonavina L, DeMeester S. (eds). Surgery for benign oesophageal disorders. Introductory Series in Medicine: Volume 3. London, UK, World Scientific, 2018.
- Sinan H, Tatum RP, Soares RV, et al. Prevalence of respiratory symptoms in patients with achalasia. *Dis Esophagus*. 2011; 24(4): 224-8.
- 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
- Sobue T, Suzuki T, Matsuda M, Horai T, Kajita A, Kuriyama K, et al. Sensitivity and specificity of lung cancer screening in Osaka, Japan. *Jpn J Cancer Res*. 1991; 82:1069–1076.
- Sodikoff JB, LoAA, Shetuni BB, Kahrilas PJ, Yang Y, Pandolfino JE. Histopathologic patterns among achalasia subtypes. *Neurogastroenterol Motil*. 2016; 28:139-45.
- Sonnenberg A. Hospitalization for achalasia in the United States 1997-2006. *Dig Dis Sci*. 2009; 54(8):1680-5.
- Spechler SJ, Castell DO. Classification of oesophageal motility abnormalities. *Gut*.2001; 49:145–151.
- St Peter SD, Swain JM. Achalasia. A comprehensive review. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*. 2003; 13: 227-240.
- Stefanidis D , Richardson W , Farrell TM *et al*. SAGES guidelines for the surgical treatment of esophageal achalasia . *Surg Endosc* 2012 ; 26 :96 – 311.
- Storch WB, Eckardt VF, Junginger T. Complement components and terminal complement complex in oesophageal smooth muscle of patients with achalasia. *Cell Mol Biol*. 2002; 48:247–52.
- Streitz JM, Ellis FH, Gibb SP, Heatley GM. Achalasia and squamouscell carcinoma of the esophagus: analysis of 241 patients. *Ann Thorac Surg* 1995;59:1604-1609.
- Sumiyama K, Gostout CJ, Rajan E, et al. Submucosal endoscopy with mucosal flap safety valve. *Gastrointest Endosc*. 2007; pp. 688-694.
- Sutton D (1993). A text book of radiology and imaging. London: Simon Farthes.
- Todorczuk JR, Aliperti G, Staiano A, Clouse RE. Reevaluation of manometric criteria for vigorous achalasia. Is this a distinct clinical disorder? *Dig Dis Sci*.1991; 36: 274–278.
- Toyoda Y, Nakayama T, Kusunoki Y, et al. Sensitivity and specificity of lung cancer screening using chest low-dose computed tomography. *Br J Cancer*. 2008; 98(10):1602–1607.

- Tsoukali E, Gouvas N, Tsiaoussis J, et al. Specific esophagogram to assess functional outcomes after Heller's myotomy and Dor's fundoplication for esophageal achalasia. *Dis esophagus* 2011; 24: 451-457.
- Tutuian R, Mainie I, Agrawal A, Gideon RM, Katz PO, Castell DO. Symptom and function heterogeneity among patients with distal esophageal spasm: studies using combined impedance-manometry. *Am J Gastroenterol.* 2006; 101:464-69.
- Vaezi MF, Pandolfino JE, Vela MF. ACG clinical guideline: diagnosis and management of achalasia. *Am J Gastroenterol.* 2013; 108(8):1238-49.
- Vaezi MF, Baker ME, Achkar E, et al. Timed barium oesophagram: better predictor of long-term success after pneumatic dilation in achalasia than symptom assessment. *Gut.* 2002; pp. 765-770.
- 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.
- Vaezi MF, Richter JE. Current therapeutic for achalasia: comparison and efficacy. *J Clin Gastroenterol.* 1998; 27:21-35.
- Van Hiej FB, Ponds FA, Werner Y, et al. Management of recurrent symptoms after per-oral endoscopic myotomy in achalasia. *GASTROINTESTINAL ENDOSCOPY.* 2018; Volume 87, No. 1, p.272.
- Vantarppen G, Hellemans J, Deloof W, et al. Treatment of achalasia with pneumatic dilations. *Gut.* 1971; 12: 268-75.
- Vela MF, Richter JE, Khandwala F, et al. The long-term efficacy of pneumatic dilatation and Heller myotomy for the treatment of achalasia. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4: 580-7.
- Verne GN, Hahn AB, Pineau BC, et al. Association of HLA-DR and HLA-DQ alleles with idiopathic achalasia. *Gastroenterology.* 1999; 117 26-31.
- Vigneswaran Y, Yetasook AK, Zhao JC, et al. Peroral endoscopic myotomy (POEM): feasible as reoperation following Heller myotomy. *J Gastrointest Surg.* 2014; 18: 1071-6.
- Von Mikulitz J. Ueber Gastroskopie und Oesophagoskopie. *Miu Ver AeszteNiedes Orst Wien* 1882; 8: 414-44.
- Wang YR, Dempsey DT, FriedenberG FK, et al. Trends of Heller myotomy hospitalizations for achalasia in the United States, 1993-2005: effect of surgery volume on perioperative outcomes. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2454-2464.
- Werner YB, Costamagna G, Swanstrom LL, et al. Clinical response to peroral endoscopic myotomy in patients with idiopathic achalasia at a minimum follow-up of 2 years. *Gut.* 2015; 65(6):899-906.
- Wuller C, Bessell JR, Watson DI. Chestpain before and after laparoscopic cardiomyotomy for achalasia. *ANZ J Surg.* 2011; 81(9):590-4.

Yaghoobi M, Mayrand S, Martel M, et al. Laparoscopic Heller's myotomy versus pneumatic dilation in the treatment of idiopathic achalasia: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *GastrointestEndosc.*2013; 78: 468–75.

Yamada T, Aplers DH, Owannng C, Powell DW, Silverstein FE, eds. (1995). *Textbook of gastroenterology*. Philadelphia: J.B. Lippincott company.

Zaaijer JH. Cardiospasm in the aged. *Ann Surg.* 1923; 77: 615-617.

Zaninotto G, Costantini M, Portale G, et al. Etiology, Diagnosis, and treatment of failures after laparoscopic Heller myotomy for achalasia. *Ann surg* 2002; 235: 186-92.

Zenker F, von Ziemessen H (1876). *Handbouch der speziellen Pathologie und Therapie*. Leipzig: FWC Vogel.

Zendehdel K, Nyrén O, Edberg A, Ye W. Risk of esophageal adenocarcinoma in achalasia patients, a retrospective cohort study in Sweden. *Am J Gastroenterol.* 2011; 106(1): 57-61.

Zhou PH, Li QL, Yao LQ, et al. Peroral endoscopic remyotomy for failed Heller myotomy: a prospective single-center study. *Endoscopy.*2013; 45: 161-6.

BIOGRAFIJA

Sanja Jovanović rođena je 14.08.1981.godine u Užicu. Osnovnu školu i matematičku Gimnaziju završila je u Arilju. Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu upisala 2000. godine, diplomirala 2007. godine sa odličnim uspehom. Specijalizaciju iz radiologije završila 2014. godine. Završni rad specijalističkih akademskih studija iz oblasti abdominalne radiologije odbranila 2016.godine pod naslovom “Ultrazvučna dijagnostika u proceni gubitka subkutanog i visceralnog masnog tkiva kod gojaznih osoba nakon barijatrijske hirurgije”. Doktorske studije na Medicinskom fakultetu u Beogradu upisala 2013. Godine iz oblasti radiologije. Subspecijalizaciju iz digestivne radiologije upisala 2016. godine. U planu je odbrana završnog subspecijalističkog rada pod naslovom: “Procena lokalizacije potencijalnih resekcionih linija na osnovu različitih vrednosti koeficijenata difuzije kod bolesnika sa patohistološki potvrđenim adenokarcinomom pankreasa”. Stručno se usavršavala iz oblasti abdominalne radiologije u zemlji i inostranstvu.

-2013. Studijski boravak. Radiologija pankreasa, Bolnica “GB Rossi”, Verona, Italija

-2016. Poslediplomski kurs. Digestivna onkologija, Leuven, Belgija

-2018. Edukacija. Karcinom dojke, Onkološki centar u LJubljanji, Slovenija

-2019. Studijski boravak. Univerzitetaska bolnica u Beču (AKH) iz oblasti digestivne radiologije, Beč, Austrija

-2019. Poslediplomski kurs. Evropski centar za lečenje karcinoma prostate, Insbruk, Austrija

Učestvovala u objavljivanju i prezentovanju više radova na nacionalnim i internacionalnim naučnim skupovima iz oblasti radiologije gastrointestinalnog sistema. U Kliničkom Centru Srbije je zaposlena od 2009. godine. Trenutno radi u Odseku za Magnetnu rezonancu, Centra za radiologiju i MR, a od 2017. godine je šef Odseka radiologije za bolesti unutrašnjih organa Urgentnog centra, Kliničkog centra Srbije.

Prilog 1.

Izjava o autorstvu

Potpisana Dr Sanja Jovanović

broj upisa RN-04/13

Izjavljujem

da je doktorska disertacija pod naslovom:

“Značaj savremene radiološke dijagnostike u lečenju pacijenata sa ahalazijom”

rezultat sopstvenog istraživačkog rada,

da predložena disertacija u celini ni u delovima nije bila predložena za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova,

da su rezultati korektno navedeni i

da nisam kršio/la autorska prava i koristio intelektualnu svojinu drugih lica.

Potpis doktoranda

U Beogradu, 12.07.2019.

Prilog 2.

Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora: Sanja Jovanović

Broj upisa: RN-04/13

Studijski program: radiologija i nuklearne medicina

Naslov rada: “Značaj savremene radiološke dijagnostike u lečenju pacijenata sa ahalazijom”

Mentor: Doc.dr Aleksandra Đurić-Stefanović

Potpisani _____

izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao/la za objavljivanje na portalu Digitalnog repozitorijuma Univerziteta u Beogradu.

Dozvoljavam da se objave moji lični podaci vezani za dobijanje akademskog zvanja doktora nauka, kao što su ime i prezime, godina i mesto rođenja i datum odbrane rada.

Ovi lični podaci mogu se objaviti na mrežnim stranicama digitalne biblioteke, u elektronskom katalogu i u publikacijama Univerziteta u Beogradu.

Potpis doktoranda

U Beogradu, 12.07.2019.

Prilog 3.

Izjava o korišćenju

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku „Svetozar Marković“ da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom:

“Značaj savremene radiološke dijagnostike u lečenju pacijenata sa ahalazijom”

koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim prilogima predao/la sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučio/la.

1. Autorstvo
2. Autorstvo - nekomercijalno
3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerade
4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima
5. Autorstvo – bez prerade
6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima

(Molimo da zaokružite samo jednu od šest ponuđenih licenci, kratak opis licenci dat je na poledini lista).

Potpis doktoranda

U Beogradu, 12.07.2019.

Prilog 1.

Izjava o autorstvu

Potpisana Dr Sanja Jovanović

broj upisa RN-04/13

Izjavljujem

da je doktorska disertacija pod naslovom:

“Značaj savremene radiološke dijagnostike u lečenju pacijenata sa ahalazijom”

rezultat sopstvenog istraživačkog rada,

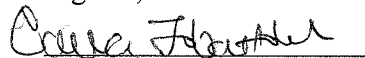
da predložena disertacija u celini ni u delovima nije bila predložena za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova,

da su rezultati korektno navedeni i

da nisam kršio/la autorska prava i koristio intelektualnu svojinu drugih lica.

Potpis doktoranda

U Beogradu, 12.07.2019.



Prilog 2.

Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora: Sanja Jovanović

Broj upisa: RN-04/13

Studijski program: radiologija i nuklearne medicina

Naslov rada: "Značaj savremene radiološke dijagnostike u lečenju pacijenata sa ahalazijom"

Mentor: Doc.dr Aleksandra Đurić-Stefanović

Potpisani _____

izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao/la za objavljivanje na portalu Digitalnog repozitorijuma Univerziteta u Beogradu.

Dozvoljavam da se objave moji lični podaci vezani za dobijanje akademskog zvanja doktora nauka, kao što su ime i prezime, godina i mesto rođenja i datum odbrane rada.

Ovi lični podaci mogu se objaviti na mrežnim stranicama digitalne biblioteke, u elektronskom katalogu i u publikacijama Univerziteta u Beogradu.

Potpis doktoranda

U Beogradu, 12.07.2019.

Sanja Jovanović

Prilog 2.

Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora: Sanja Jovanović

Broj upisa: RN-04/13

Studijski program: radiologija i nuklearne medicina

Naslov rada: "Značaj savremene radiološke dijagnostike u lečenju pacijenata sa ahalazijom"

Mentor: Doc.dr Aleksandra Đurić-Stefanović

Potpisani _____

izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao/la za objavljivanje na portalu Digitalnog repozitorijuma Univerziteta u Beogradu.

Dozvoljavam da se objave moji lični podaci vezani za dobijanje akademskog zvanja doktora nauka, kao što su ime i prezime, godina i mesto rođenja i datum odbrane rada.

Ovi lični podaci mogu se objaviti na mrežnim stranicama digitalne biblioteke, u elektronskom katalogu i u publikacijama Univerziteta u Beogradu.

Potpis doktoranda

U Beogradu, 12.07.2019.

Sanja Jovanović

Prilog 3.

Izjava o korišćenju

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku „Svetozar Marković“ da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom:

“Značaj savremene radiološke dijagnostike u lečenju pacijenata sa ahalazijom”

koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim priložima predao/la sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučio/la.

1. Autorstvo
2. Autorstvo - nekomercijalno
3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerade
4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima
5. Autorstvo – bez prerade
6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima

(Molimo da zaokružite samo jednu od šest ponuđenih licenci, kratak opis licenci dat je na poledini lista).

Potpis doktoranda

U Beogradu, 12.07.2019.

