

UNIVERZITET U BEOGRADU
MEDICINSKI FAKULTET

Slaviša M. Bašcarević

**„ ANALIZA UTICAJA PATOANATOMSKOG
SUPSTRATA I FUNKCIONALNOG STATUSA
BOLESNIKA U ODNOSU NA VRSTU
OPERACIJE I REZULTATE HIRURŠKOG
LEČENJA EMFIZEMA PLUĆA ”**

doktorska disertacija

Beograd, 2024.

UNIVERSITY OF BELGRADE

FACULTY OF MEDICINE

Slaviša M. Baščarević

**„ ANALYSIS OF THE INFLUENCE OF
PATHOANATOMIC SUBSTRATE AND
FUNCTIONAL STATUS OF THE PATIENT IN
RELATION TO THE TYPE OF OPERATION
AND THE RESULTS OF THE SURGICAL
TREATMENT OF LUNG EMPHYSEMA”**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2024.

Mentor: Prof dr Maja Ercegovac, vanredni profesor,
Univerzitet u Beogradu, Medicinski Fakultet

Članovi komisije:

- 1. Prof. dr Tatjana Adžić Vukičević**, vanredni profesor,
Medicinski fakultet Univerzitet u Beogradu
- 2. Doc.dr Milan Savić**, docent,
Medicinski fakultet Univerzitet u Beogradu
- 3. Doc.dr Nebojša Marić**, docent,
Medicinski fakultet VMA, Univerzitet odbrane u Beogradu

Datum odbrane: _____

Prijatna mi je dužnost i velika čast da izrazim svoju toplu zahvalnost svima koji su dali doprinos sadržaju i izgledu ovog rada.

Svom mentoru, prof. dr Maji Ercegovac, na neizmernoj pomoći i podršci tokom izrade ove disertacije, kao i tokom našeg zajedničkog rada i svakodnevne saradnje što za mene predstavlja istinsku privilegiju. Njena ogromna energija i upornost, bili su mi snažan podsticaj u trenucima slabosti da nastavim dalje i ovaj rad dovedem do kraja.

Uvaženim članovima komisije: Prof.dr Tatjani Adžić Vukičević, Doc. dr Milanu Saviću i Doc.dr Nebojši Mariću dugujem veliku zahvalnost na kritičkom mišljenju, korisnim savetima i sugestijama koje su upotpunile ovu disertaciju.

Veliku zahvalnost dugujem svim svojim kolegama i zaposlenima u Klinici za grudnu hirurgiju i Klinke za pulmologiju UKCS-a, na pomoći u svakom delu ovog istraživanja. Hvala vam što ste bili strpljivi, pružali mi darove podrške i nade u teškim vremenima. Teško je naći ljude poput vas i večno sam zahvalan za sve što ste učinili za mene.

Velika zahvalnost svim koautorima u radu koji je proizašao kao rezultat istraživanja u okviru ove doktorske teze jer su učestvovali u:

- 1. Kreiranju koncepta istraživanja, metodologiji i superviziji: prof. dr Maja Ercegovac;*
- 2. Prikupljanju podataka, formalnoj analizi i istraživanju: Doc. dr Milan Savić, Ass. dr Radomir Vešović, dr Marko Popović, Ass. dr Vladimir Milenković, dr Marina Moromila, dr Petar Madzarević;*
- 3. Pisanju rada - originalni nacrt, recenzija i uređivanje: prof. dr Maja Ercegovac, Prof. dr Mir Alireza Hoda, Prof. dr Daniela Gompelmann.*

Mojoj porodici veliko hvala na ljubavi, strpljenju i podsticaju. Za vaše razumevanje i podršku koju ste mi uvek pružali i motivisali me za sve ono što radim. Hvala vam što ste promenili moj život. Vi ste moje bogatstvo i zajedno imamo sve.

Mojim roditeljima i učiteljima koji nisu više sa nama a jako bi voleli da su tu.

Koreni učenja su gorki ali plodovi su slatki – Aristotel

Lazaru i Isidori

NASLOV: „ANALIZA UTICAJA PATOANATOMSKOG SUPSTRATA I FUNKCIONALNOG STATUSA BOLESNIKA U ODNOSU NA VRSTU OPERACIJE I REZULTATE HIRURŠKOG LEČENJA EMFIZEMA PLUĆA”

Sažetak

Medikamentozna terapija je oslonac u lečenju emfizema pluća a hirurško lečenje jedna od metoda izbora. Hirurške procedure koje imaju za cilj poboljšanje plućne funkcije i kvaliteta života kod odabranih bolesnika sa emfizemom pluća su: *bulektomija, hirurška redukcija plućnog volumena (LVRS) i transplantacija pluća.*

Koncept LVRS-a je uspostavljen tokom prvih godina primene uz definisane kriterijume za sprovođenje ove procedure. Funkcionalno poboljšanje obično dostiže svoj maksimum oko 6 meseci nakon operacije. LVRS može da predstavlja funkcionalni most ka transplantaciji pluća koja se može primeniti kod ograničenog broja pacijenata..

Primarni ciljevi našeg istraživanja bili su da se utvrdi procenat ispitanika kod kojih je ostvaren pozitivan ishod operacije i uticaj sledećih parametara na ishod operacije: pol, godine života, pušačke navike, pridružena oboljenja, FEV1, BMI, sat O2, 6-minutni test hoda, "MMRC" upitnik. Urađena je retrospektivno-prospektivna studija, koja je uključila 58 pacijenata sa emfizemom pluća, koji su u toku desetogodišnjeg perioda operisani u Klinici za grudnu hirurgiju, Univerzitetskog Kliničkog Centra Srbije u Beogradu i praćeni u dvogodišnjem postoperativnom periodu..

Dobijeni rezultati pokazali su da je svih 58 pacijenta (100%) ostvarilo pozitivan ishod operacije. Kod 19 pacijenata učinjena je bulektomija, jednostrana LVRS kod 31, a sekvencijalna obostrana LVRS kod 8 pacijenata - srednji interval od 8 meseci. Preovlađivao je muški pol (72.4%), prosečna starosna dob pacijenata u grupi bulektomije - 47 godina a u grupama sa LVRS (56 i 53 godina). Od 58 analiziranih osoba, skoro svi su bili aktivni ili bivši pušači. Prosečan BMI iznosio je 23,6, terapiju steroidima (69%), komorbiditete (51,7%) ispitanika. Postoperativne komplikacije: reoperacija zbog krvarenja (3,4%), srčana aritmija (51,6%), pneumonija (8,6%), atelektaza (10,3%), empijem (1,7%), subkutani emfizem (22.4%), „air leakage” >7 dana (60%), dužina hospitalizacije (9-13 dana, min 5 max 30), mortalitet (0%). Uzgredni PH nalaz u 6,9% slučajeva a koegzistirajući karcinom pluća (1,72%). Nakon 6 meseci od operacije došlo je do statistički značajnih poboljšanja u vrednostima FEV1, 6MWT, MMRC, BMI, kvaliteta života ali sa konstantnim padom u 12 i 24 mesecu.

Prosečno povećanje FEV1 nakon 24 meseca od primene bulektomije, jednostrane i obostrane LVRS (210mL/230mL/550mL). Prosečni porast parametra 6MWT po grupama 24 meseca od operacije (42,26m/48,61m/43,50m). Jednogodišnji pad FEV1 je značajan u grupi bilateralne LVRS (240 ml/g), ali nije bio značajan u grupi bulektomije i jednostrane LVRS (80 ml/g). Nakon operacije prosečni BMI ima trend porasta, postoji statistički značajan pad dispneje. Nakon operacije 89.5% do 100% pacijenata nije koristilo steroidnu terapiju a 63,2% - 75% pacijenata su se izjasnili, da im je kvalitet života bolji ili mnogo bolji.

Rezultati preoperativno sprovedenih ispitivanja u korelaciji sa morfologijom emfizema, uz analizu patoanatomskog supstrata i primenjenom resekcijom, mogli bi da doprinesu identifikaciji bolesnika koji će uz prihvatljiv hirurški rizik, imati korist od hirurškog lečenja.

Ključne reči: emfizem pluća, HOBP, bulektomija, hirurška redukcija plućnog volumena(LVRS)

Naučna oblast: Hirurgija **Uža naučna oblast:** Grudna hirurgija

UDK broj _____

TITLE: „ANALYSIS OF THE INFLUENCE OF PATHOANATOMIC SUBSTRATE AND FUNCTIONAL STATUS OF THE PATIENT IN RELATION TO THE TYPE OF OPERATION AND THE RESULTS OF THE SURGICAL TREATMENT OF LUNG EMPHYSEMA”

Abstract

Medical therapy is the mainstay in the treatment of lung emphysema, and surgical treatment is one of the methods of choice. Surgical procedures aimed at improving lung function and quality of life in selected patients with pulmonary emphysema is: *bullectomy, lung volume reduction surgery (LVRS) and lung transplantation.*

The concept of LVRS was established during the first years of implementation with defined criteria for the implementation of this procedure. Functional improvement usually reaches its maximum about 6 months after surgery. LVRS can represent a functional bridge to lung transplantation that can be used in a limited number of patients.

The primary goals of our research were to determine the percentage of respondents who had a positive outcome of the operation and the influence of the following parameters on the outcome of the operation: sex, age, smoking habits, associated diseases, FEV1, BMI, sat O2, 6-minute walk test, "MMRC" questionnaire. A retrospective-prospective study was conducted, which included 58 patients with emphysema of the lungs, who were operated on in the Clinic for Thoracic Surgery, University Clinical Center of Serbia in Belgrade, and followed up in the two-year postoperative period.

The obtained results showed that all 58 patients (100%) achieved a positive outcome from the operation. Bullectomy was performed in 19 patients, unilateral LVRS in 31, and sequential bilateral LVRS in 8 patients - mean interval of 8 months. Male gender predominated (72.4%), the average age of patients in the bullectomy group was 47 years and in the LVRS groups (56 and 53 years). Of the 58 persons analyzed, almost all were active or ex-smokers. Average BMI was 23.6, steroid therapy (69%), comorbidities (51.7%) of respondents. Postoperative complications: reoperation due to bleeding (3.4%), cardiac arrhythmia (51.6%), pneumonia (8.6%), atelectasis (10.3%), empyema (1.7%), subcutaneous emphysema (22.4 %), "air leakage" >7 days (60%), length of hospitalization (9-13 days, min 5 max 30), mortality (0%). Incidental PH finding in 6.9% of cases and coexisting lung cancer (1.72%). After 6 months of the operation, there were statistically significant improvements in the values of FEV1, 6MWT, MMRC, BMI, quality of life, but with a constant decrease at 12 and 24 months.

Average increase in FEV1 after 24 months of bullectomy, unilateral and bilateral LVRS (210mL/230mL/550mL). Average increase in the 6MWT parameter by groups 24 months after surgery (42.26m/48.61m/43.50m). The one-year decline in FEV1 was significant in the bilateral LVRS group (240 ml/g), but was not significant in the bullectomy and unilateral LVRS group (80 ml/g). After surgery, the average BMI has an increasing trend, there is a statistically significant decrease in dyspnea. After surgery, 89.5% to 100% of patients did not use steroid therapy, and 63.2% - 75% of patients declared that their quality of life was better or much better.

The results of preoperative tests in correlation with the morphology of emphysema, along with the analysis of the pathoanatomic substrate and the applied resection, could contribute to the identification of patients who, with an acceptable surgical risk, will benefit from surgical treatment.

Keywords: lung emphysema, COPD, bullectomy, lung volume reduction surgery (LVRS)

Scientific field: Surgery **Scientific subfield:** Thoracic surgery

UDK number _____

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. ISTORIJA	3
1.2. PATOFIZIOLOGIJA EMFIZEMA PLUĆA	7
1.2.1. HRONIČNA OPSTRUKTIVNA BOLEST PLUĆA (HOBP)	7
1.2.1.1. Etiologija i Patogeneza	8
1.2.1.2. Patologija	11
1.2.1.3. Patofiziologija	13
1.2.1.4. Klinička prezentacija	16
1.2.1.5. Dijagnostički pristup	18
1.2.1.6. Lečenje	20
1.3. EVALUACIJA I PRIPREMA PACIJENATA ZA HIRURŠKI TRETMAN.....	22
1.4. HIRURŠKO LEČENJE	31
1.4.1. BULEKTOMIJA	31
1.4.2. HIRURŠKA REDUKCIJA VOLUMENA PLUĆA (LVRS)	36
1.4.3. BRONHOSKOPSKA REDUKCIJA VOLUMENA PLUĆA (BLVRS)	41
1.4.4. TRANSPLANTACIJA PLUĆA	41
2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA	47
3. MATERIJAL I METODE RADA	48
3.1. OSNOVNE METODE STATISTIČKE OBRADE PODATAKA	51
4. REZULTATI ISTRAŽIVANJA	52
4.1. Preoperativni parametri u ispitivanim grupama	52
4.1.1. Pol i istarost	52
4.1.2. Navika pušenja	54
4.1.3. Body Mass Index (BMI)	55
4.1.4. 6 – minutni test hodanja (6MWT)	56
4.1.5. Dispneja	57
4.1.6. Broj Leukocita	58
4.1.7. Analize gasova u krvi	59
4.1.8. Komorbiditeti	60
4.1.9. Terapija steroidima	61
4.1.10. Radiološka dijagnostika	61
4.1.11. BODE Index	63
4.1.12. Preoperativni disajni parametri	64
4.1.13. Operisana strana	64
4.2. Postoperativne komplikacije	65
4.3. Obostrano operisani pacijenti	72

4.4.Trend promena postoperativnih parametara nakon 6., 12. i 24. meseca	74
4.4.1. Promene nakon 6 meseci u odnosu na početne vrednosti	74
4.4.2. Promene u odnosu na početne vrednosti nakon 12 meseci	75
4.4.3. Promene u odnosu na početne vrednosti nakon 24 meseci	77
4.4.4. Promene između prosečnih vrednosti po tipu operacije	82
4.4.5. Prosek (procenat) promene u odnosu na početne vrednosti – uporedjenje po kontrolnim terminima	85
4.5.Raspodele ostalih, intervalnih-postoperativnih parametara, po terminima merenja	96
4.6.Raspodela parametara u odnosu na starosne grupe pacijenata	100
5. DISKUSIJA	102
6. ZAKLJUČCI	115
7. LITERATURA	117

1. UVOD

HOBP i posebno plućni emfizem odavno privlače pažnju grudnih hirurga da primene rešenja u njihovom lečenju. Emfizem pluća je progresivna bolest koja rezultira kontinuiranim smanjenjem plućne funkcije. Medikamentozna terapija je oslonac u lečenju emfizema a hirurško lečenje jedna od metoda izbora.

Emfizem pluća, kao jedan od prepoznatih fenotipova hronične opstruktivne plućne bolesti (HOBP), je neizlečivo, veoma rasprostranjeno i često nedijagnostikovano stanje, koje širom sveta predstavlja četvrti uzrok smrti u odrasloj populaciji.¹

Osnovna definicija emfizema je nenormalno i trajno uvećanje vazdušnih prostora distalno od terminalnih bronhiola koje je udruženo sa razaranjem njihovih zidova.²

Patofiziologija emfizema uključuje i nastanak smanjenih prostora za razmenu gasova, smanjenje plućne elastičnosti, sa ranim kolapsom disajnih puteva i stvaranjem povećanih otpora protoku vazduha, što sve rezultira hiperinflacijom pluća. Ovaj efekat se naročito ispoljava tokom aktivnosti, kada dinamična hiperinflacija dodatno pogoršava respiratornu mehaniku, povećava disajni rad i čak ometa punjenje srca, što sve dovodi do dispneje i smanjenja performansi aktivnosti. Kaskada štetnih efekata emfizema na kraju narušava kvalitet života i povećava smrtnost.³⁴⁵⁶

Patofiziološke i funkcionalne karakteristike izraženog emfizema su poznate i one su značajne u preoperativnoj proceni. Strukturne promene u plućima određuju patohistološku podelu emfizema a hirurško interesovanje je usmereno na paraseptalni i panlobularni emfizem. Pre odluke o operaciji neophodno je proceniti stepen heterogenosti unutar istog ili između različitih lobusa.

Većina pacijenta sa odmaklim stadijumom emfizema nisu kandidati za bilo koju vrstu hirurške intervencije. U prošlosti je opisano više različitih hirurških tehnika usmerenih na ublažavanje dispnee i poboljšanje plućne funkcije. One su bile zasnovane na tada dostupnom znanju i nažalost ostale su bez očekivanih rezultata.⁷

Hirurške procedure koje su se razvile i prošle test vremena su:

- bulektomija,
- hirurška redukcija plućnog volumena (LVRS) i
- transplantacija pluća.

Navedene hirurške intervencije mogu se razmatrati samo u odabranoj grupi pacijenata a izvodljivost hirurškog lečenja se indikuje nakon individualne procene. Ono je usmereno na pacijente koji imaju veoma izražene simptome uprkos primeni optimalnog medikamentoznog lečenja.

Bulektomija može dovesti do trenutnog poboljšanja dispneje i nekih od indeksa respiratorne funkcije uz postepeno pogoršanje tokom narednih godina.

Hirurška redukcija plućnog volumena (LVRS) daje rezultate u unapređenju različitih parametara plućne funkcije i kapaciteta vežbi, mada je hirurški morbiditet i mortalitet i dalje značajan.

Transplantacija pluća kao metoda lečenja može biti komplikovana hroničnim odbacivanjem alografta i infekcijom. Pažljiva selekcija i preoperativna priprema su od suštinskog značaja za uspešan ishod lečenja.

Istraživanja u pronalaženju bezbednijih alternativa među terapijskim procedurama su i endobronhijalni pristup smanjenju zapremine pluća. Jedna od najviše proučavanih tehnika je

endoskopsko postavljanje jednosmerne valvule. Multicentrične studije procene vrednosti ovih tehnika su u toku. Pобољшanja su primećena u plućnoj funkciji, toleranciji napora i olakšanju simptoma. Međutim pacijenti tretirani primenom endobronhijalnih valvula imali su više stope pogoršanja HOBP, upale pluća i post implantacionih hemoptizija. Shodno tome dok se ovi rezultati analiziraju biće potrebna dalja klinička ispitivanja da se identifikuju odgovarajuće populacije za ovu vrstu terapije.

Hirurška procedura se smatra palijativnom i dizajnirana je da smanji dispneju, poveća toleranciju napora, proširi karaktere dnevnih aktivnosti i poboljša kvalitet života. Kod većine pacijenata ovi ciljevi su postignuti uz istovremeno fiziološko poboljšanje u ograničenom protoku vazduha, hiperinflaciji i alveolarnoj gasnoj razmeni.⁸

Pri postavljanju indikacije za hirurško lečenje neophodno je uzeti u obzir procenu rizika za neposredni postoperativni morbiditet i mortalitet kao i posledice intervencije u odnosu na plućnu funkciju odnosno kvalitet života operisanog bolesnika.^{9,10}

Bolesnici kod kojih je indikovana hirurška resekcija pluća imaju HOBP. Kod ove grupe pacijenata je neophodna detaljna preoperativna priprema i ispitivanje sa ciljem da se proceni sposobnost bolesnika da preživi hiruršku intervenciju i ima očekivani uspeh operacije uz prihvatljiv rizik.

Hirurški kriterijumi su prilično strogi kako u kliničkim tako i u funkcionalnim nalazima. U većini pacijenata poremećaj plućne funkcije izazvan HOBP-om u potpunosti isključuje mogućnost hirurškog lečenja.¹¹

Srčana oboljenja (koronarna bolest, prethodni infarkt miokarda, miokardiopatija, poremećaji srčanog ritma) kod bolesnika kod kojih se planira hirurško lečenje zbog emfizema pluća zahtevaju detaljnu procenu, pre svega eejkcione frakcije leve komore i pritisaka u plućnoj i sistemskeoj cirkulaciji.¹²

U cilju preoperativnog prepoznavanja i grupisanja bolesnika u zavisnosti od rizika za komplikacije hirurškog lečenja razvijeni su jasni selekcionni kriterijumi koji obuhvataju kako parametre plućne funkcije tako i uticaj udruženih oboljenja na ishod hirurškog lečenja.

Hirurško lečenje emfizema je unilateralna ili bilateralna procedura (bulektomija, LVRS i transplantacija pluća).

Bulektomija i LVRS su osnovne hirurške tehnike za veoma ograničen broj pacijenata.

Hirurška redukcija volumena pluća (LVRS) podrazumeva ne-anatomsku resekciju najoštećenijih delova pluća i redukciju volumena 20-30%. Postoje brojne varijacije u hirurškom pristupu (unilateralna torakotomija/VATS, sukcesivna bilateralna torakotomija/VATS ili bilateralan pristup kroz sternotomiju/VATS) i još uvek nisu strogo definisane.^{13,14,15,16,17,18}

Kratkoročni i dugoročni rezultati se mogu tumačiti kroz rani gubitak simptoma, poboljšanje u plućnoj funkciji i poboljšanje u kvalitetu i vrsti dnevnih aktivnosti.^{19,20}

Pacijenti sa najgorim dugoročnim rezultatima su pacijenti sa veoma oštećenom plućnom funkcijom ili veoma izraženim stepenom emfizema na imidžing snimanjima. Transplantacija pluća je moguća terapeutska opcija za neke od ovih bolesnika.

Glavni cilj lečenja pacijenata sa emfizemom pluća je usporavanje napredovanja hronične bolesti, lečenje akutnih egzacerbacija, ublažavanje simptoma i poboljšanje kvaliteta života. Medicinski tretman podrazumeva obrazovanje pacijenata i izbegavanje faktora rizika, eliminacijom uzročnika bolesti (duvan), sprečavanje infekcija, plućna toaleta, rehabilitacija i medikamentozno lečenje.

Savremeno lečenje hronične opstruktivne bolesti pluća se može podeliti u dve kategorije, farmakološku i ne-farmakološku.

Farmakološki tretman podrazumeva primenu bronhodilatatora, inhalacione kortikosteroide, kombinovanu terapiju i dugoročnu terapiju kiseonikom.

Ne-farmakološki tretman podrazumeva prestanak pušenja, optimizaciju ishrane, plućnu rehabilitaciju, mehaničku ventilaciju i operaciju hirurške redukcije plućnog volumena (LVRS) za strogo odabrane bolesnike.

LVRS kod pažljivo odabranih pacijenata sa rigoroznom preoperativnom pripremom i perioperativnom negom pruža određene pogodnosti. On predstavlja visoko efikasan palijativni modalitet lečenja za pacijente sa teškim emfizemom pluća i relativno nov terapeutski koncept koji se uspešno primenjuje kod pacijenata sa vazdušnom opstrukcijom i hiperinflacijom, koji su u svojim svakodnevnim aktivnostima ozbiljno ograničeni.

Primenom različitih strategija hirurškog lečenja, uključujući bilateralni, unilateralni ili sukcesivni hirurški pristup, mogu se postići dugoročna i značajna poboljšanja respiratorne funkcije, tolerancije napora i kvaliteta života.

Rezultati uspešnog programa hirurškog lečenja ne zavise samo od dobre hirurške tehnike i postoperativne nege. Odabir pacijenata i uzajamna povezanost i rad multidisciplinarnog tima za pacijente sa emfizemom su neprocenjivi i sastavni deo uspešnog hirurškog programa.

1.1. ISTORIJAT

Nenormalna naduvanost pluća, bila je prepoznata kao glavni nalaz u emfizemu pluća, još od Laennec-ovih izveštaja o autopsijskim nalazima. u njegovom čuvenom traktatu o grudnim bolestima, još početkom IX veka.²¹ On je opisao povećanu zapreminu i neuspeh kolapsa emfizematoznih pluća prilikom otvaranja pleuralnih šupljina u toku autopsije.

Napretkom respiratorne fiziologije u XX veku bolje su identifikovana i opisana mehanička svojstva zdravog i patološki izmenjenog respiratornog sistema. Povećanje funkcionalnog rezidualnog kapaciteta (FRC) usled gubitka elastičnih vlakana u plućnom parenhimu nazvano je statičkom plućnom hiperinflacijom; ona postavlja dijafragmu u stanje mehaničke poremećenosti.

Dinamička hiperinflacija odnosi se na porast end-ekspiratornog volumena pluća u toku mirovanja ili u toku napora, kao posledica ograničenog protoka vazduha, koji sprečava respiratorni sistem da postigne statičku ravnotežu pre sledećeg inspiratornog napora. Kao svojstveni rezultat, alveolarni pozitivni end-ekspiratorni pritisak (PEEP) nameće elastični inspiratorni prag respiratornim mišićima koji uveliko povećava disajni rad.

Ovi fiziološki poremećaji usko su povezani sa dispnejom i kvalitetom života (QOL) kod pacijenata sa emfizemom.²² Inhalatorni bronhodilatatori, trenutno lekovi izbora kod hronične opstruktivne bolesti pluća (HOBP), mogu smanjiti dinamičku hiperinflaciju poboljšavajući dispneju i toleranciju na napor.²³ Međutim, mnogi emfizematozni pacijenti ne postižu konzistentnu kliničku korist sa farmakološkom terapijom i/ili plućnom rehabilitacijom.

Na osnovu koncepta da se kod emfizema volumen pluća znatno povećava, popunjavajući grudni koš do maksimalnih kapaciteta, osmišljeni su neki hirurški zahvati kako bi se povećala veličina grudnog koša i omogućilo dalje povećanje volumena pluća.

Među takve hirurške zahvate spadaju kostohondrektomija, koju je predložio Freund 1906. godine, i paravertebralna torakoplastika, koju je Voelcker osmislio 1926.²⁴ Iako su zadovoljavajući početni rezultati opisani u čak 83% slučajeva, korist od ove tehnike je bila

kratka, pošto su se simptomi brzo vratili nakon što se skelet učvrstio, uspostavljajući krutost grudnog koša.

Ostali pokušaji bili su usmereni na smanjenje volumena pluća, korišćenjem manevara za podizanje dijafragme, bilo spoljnim sabijanjem (pneumoperitoneum i trbušni pojasevi) ili podizanjem dijafragme denervacijom (phrenicectomy). Neskladna i prolazna priroda rezultata povukla je ove tehnike u prošlost.

Pedesetih godina prošlog veka američki hirurg i anatom Otto Brantigan (1904–1981) prvi je uveo i pokrenuo hirurški pristup u lečenju kod pacijenata sa emfizemom pluća. On je pretpostavio da se mehanička svojstva respiratornog sistema mogu poboljšati uklanjanjem beskorisnih i najnefunkcionalnijih delova plućnog parenhima. 1961. godine objavio je seriju slučajeva kod 56 pacijenata koji su bili podvrgnuti jednostranoj (n = 42) ili bilateralnoj (n = 14) operaciji.²⁵ LVRS je učinjen resekcijom i / ili prešivanjem većine hiperinflatornog plućnog tkiva. Fiziološka korist od intervencije nije dokumentovana; međutim, on je izvestio o kliničkom poboljšanju kod 75% lečenih pacijenata i o stalnom povećanju vitalnog kapaciteta (VC). Brantiganova pretpostavka nije prihvaćena u medicinskoj zajednici od vodećih autoriteta toga vremena, izazvala je kritike zbog visoke operativne smrtnosti (oko 16%) i očiglednog paradoksa u uklanjanju plućnog tkiva u destruktivnoj bolesti kao što je emfizem.

Imajući u vidu ova razmatranja, operacija LVRS-a stavljena je na stranu do ponovnog ispitivanja J. Cooper-a i saradnika početkom devedesetih.

Postojalo je ograničeno interesovanje za Brantiganove ideje. 1977. Delarue i sar. su prijavili hiruršku seriju od 47 pacijenata sa emfizemom.²⁶ Okarakterisali su emfizem kao fokalni ili multifokalni, sa ili bez zauzimanja prostora. Pošto im je preoperativno bilo teško razlikovati bule od difuznih promena, resecirali su pluća pacijentima bez džinovskih bula. Stope perioperativne smrtnosti iznosile su 21%, a 45% pacijenata je imalo dugotrajno poboljšanje. Međutim nije zabeleženo objektivno testiranje u prilog tvrdnji o poboljšanju plućne funkcije.

1980. godine, francuska grupa na čelu sa Debesse-om teoretisala je da uklanjanje najgorih područja difuzno emfizematoznog pluća može rezultirati koristima sličnim uklanjanju jedne lezije kod pacijenata sa sindromom džinovske bule.²⁷ Na osnovu svog iskustva sa 10 pacijenata sa džinovskom bulom, Debesse i njegove kolege opisali su novi sindrom „emfizematozne srčane tamponade“. Ovi pacijenti su doživeli minimalna poboljšanja spirometrije, ali značajno povećanje srčanog izlaza i karakterističnih promena talasnog pritiska plućne arterije.

Između 1985. i 1987. godine, Dahan i njegovi saradnici testirali su Debesseovu teoriju izvodeći operacije na 10 pacijenata sa difuznim emfizemom koji su pokazali hemodinamske promene opisane u Debesseovom članku. Operacija je prozvana „intervention chirurgicale de reduction du volume pulmonaire“, što u prevodu znači „operacija smanjenja volumena pluća“. Pet pacijenata imalo je subjektivno poboljšanje, sa povećanjem FEV1 sa 10 na 62%.²⁸

1992. godine Crosa-Dorado i sar. objavili su opis tehnike hirurškog prešivanja kod ekscizije bule ili sektora pluća uništenih emfizemom.²⁹ Ova tehnika je izvedena kod 76 pacijenata tokom perioda od 11 godina i opisana je kao „remodeliranje pluća“ kod pacijenata sa difuznom bolešću, što je koncept sličan Brantiganovom. Nisu dokumentovani podaci o ishodu.

Savremenu verziju LVRS i hiruršku tehniku resekcije stvorili su Cooper i saradnici. Njihovo iskustvo je raslo iz zapažanja napravljenih kod pacijenata koji su bili podvrgnuti transplantaciji pluća zbog HOBP-a. Cooper je primetio impresivno i brzo smanjenje volumena grudnog koša kod pacijenata kojima su transplantirana pluća usled emfizema u krajnjem stadijumu. Pretpostavio je da se kod pacijenata sa emfizemom, posebno centrilobularnim i lokalizovanim u gornjim režnjevima, uklanjanjem hiper-naduvanih zona koje su nefunkcionalne može smanjiti grudni koš i poboljšati ventilacijska mehanika i razmena gasova.

Početne tehnike LVRS izvedene su 1993. godine, a informacije su počele da se šire na nacionalnim sastancima 1994., a prvi pregledni rukopis objavljen je u januaru 1995. godine. Prema ovom izveštaju o prvih 20 pacijenata, LVRS srednjom sternotomijom stvorio je impresivno 82% poboljšanje u FEV1 tokom 6 meseci postoperativno.³⁰

1997. Cooper je izvestio o rezultatima serije od 100 uzastopnih slučajeva, prosečne starosti 61 godine i prosečnog forsiranog ekspiracijskog volumena u prvoj sekundi (FEV1) 0,69 l (24% od predviđenog), koji je doživeo 6-mesečno praćenje, uz srednje povećanje od 400 ml u FEV1 i 600 ml u forsiranom VC (FVC) i smanjenju rezidualnog volumena (RV) za oko 2 l.³¹ Tolerancija na napor se poboljšala i mnogi pacijenti nisu zahtevali dodatnu terapiju kiseonikom (33% slučajeva zahtevalo je dopunu kiseonika 6 meseci nakon hirurške intervencije u odnosu na 90% pre hirurške intervencije). Operativni zahvat je izveden srednjom sternotomijom i bilateralnim pristupom i smanjenjem volumena. U velikoj većini slučajeva gornji režnjevi su bili meta uklanjanja tkiva. Postoperativni boravak u proseku je bio 14 dana, a jednogodišnja smrtnost je bila 5%.

U istoj deceniji, Cooper-ovi početni izveštaji su stimulisali druge torakalne hirurge, da izvrše operaciju LVRS-a kod hiljade pacijenata, kao palijativni tretman za uznapredovali emfizem, a nekoliko nekontrolisanih serija izveštavalo je o funkcionalnom poboljšanju posle bilateralne LVRS operacije.

U narednim godinama mala randomizirana kontrolisana ispitivanja (RCT) osvetljavaju moguću ulogu LVRS hirurgije u kliničkom tretmanu sa emfizematoznim pacijentima.

1999. godine, Criner i sar. su objavili rezultate za prospektivni RCT koji upoređuje plućnu rehabilitaciju praćenu bilateralnim LVRS operacijama u odnosu na samo plućnu rehabilitaciju u naprednom emfizemu.³² Autori su pregledali 200 pacijenata a operacija LVRS-a izvedena je u 32 slučaja, sa ukupnom stopom smrtnosti od 9,4% (3 od 32). Kompjuterizovana tomografija visoke rezolucije (HRCT) i perfuzijska pretraga pluća korišteni su za ciljanje najkompromitovanijeg plućnog tkiva; 20% do 40% volumena pluća uklonjeno je sa svake strane, pristup je medijalnom sternotomijom uz staplersku resekciju plućnog tkiva. Tokom tromesečne postoperativne procene, hirurški pacijenti su pokazali značajno poboljšanje FEV1, FVC-a, totalnog plućnog kapaciteta (TLC), RV-a, razmeni gasova i QOL-a u poređenju sa post-rehabilitacijskim vrednostima kod pacijenata randomiziranih u grupi samo sa rehabilitacijom.

Geddes i dr. su u 2000-toj godini procenili 174 pacijenata, nakon optimizacije medicinske terapije i rehabilitacionog programa, 24 su randomizirana za nastavak standardne medicinske terapije, a 24 za bilateralnu LVRS operaciju putem srednje sternotomije ili VATS-a.³³ Slično kao u istraživanju Criner-a, delovi plućnog tkiva koje treba ukloniti identifikovani su na HRCT-u i vizuelno tokom intervencije. Nakon 6 meseci, autori su izvestili o značajnom poboljšanju FEV1, udaljenoj šetnji i QOL-a koji su pogodovali hirurškim pacijentima, dok je uticaj na smrtnost bio neizvestan.

Goldstein i dr. je 2003. godine proučio efekat LVRS hirurgije usredsređujući se na bolest-specifičan QOL. Od 328 pregledanih ispitanika sa teškim heterogenim emfizemom, 55 je nasumično odabrano nakon plućne rehabilitacije (28 u hirurškoj grupi nasuprot 27 u kontrolnoj grupi). Preoperativna evaluacija uključivala je HRCT i ventilaciono-perfuzijsku (V / Q) pretragu pluća; hirurški postupak, za razliku od studija Geddes-a i Crinera, izveden je u većini slučajeva video-asistiranom torakoskopskom hirurgijom (VATS) uklanjanjem 20% do 30% volumena pluća. Hirurški pacijenti su imali značajnu korist u bolest-specifičnom QOL-u koji je trajao 12 meseci.³⁴

Slično kao Goldstein i dr., ispitivanje u Švedskoj počelo je 1996. godine od strane Hillerdal i dr. i imalo je, kao primarno krajnju tačku, zdravstveno stanje pacijenata. Nakon početnog 6-

nedeljnog programa fizikalnog vežbanja, autori su randomizirali 106 pacijenata sa difuznim, ali heterogenim emfizemom ili na LVRS operaciju sa kontinuiranim treningom 3 meseca (53 slučaja) ili na nastavak treninga samostalno tokom 1 godine (53 slučaja). Bilateralna LVRS operacija srednjom sternotomijom bila je poželjna procedura. Rezultati objavljeni 2005. pokazali su značajno poboljšanje zdravstvenog stanja u grupi sa LVRS-om, ali hirurški postupak je bio povezan sa većim rizikom od smrtnosti (7 naspram 2 smrti).³⁵

Uprkos nekim početno obećavajućim rezultatima, mnoga pitanja su ostala bez odgovora. Da bi se procenili uticaji na smrtnost, veličinu i trajnost koristi i kriterijumi za izbor pacijenata, dizajniran je i objavljen 2003. godine veliki RCT, National Emphysema Treatment Trial (NETT). Ukupna smrtnost i maksimalni kapacitet vežbi bili su primarni krajnji ciljevi. Studija je obuhvatila 1.218 pacijenata i nakon 24 meseca sposobnost vežbi se poboljšala za više od 10 W kod 15% pacijenata u hirurškoj grupi, u poređenju sa 3% pacijenata u medicinsko-terapijskoj grupi (P <0,001). Prednost preživljavanja zabeležena je samo kod pacijenata sa emfizemom koji prevladava u gornjim režnjevima i imaju malu sposobnost vežbi (40 W kod muškaraca, 25 W kod žena). Kao glavni zaključak autori su primetili da su pacijenti sa emfizemom u gornjim režnjevima i visokim kapacitetom vežbi bili loši kandidati za operaciju LVRS, zbog povećane smrtnosti i zanemarljivog funkcionalnog dobitka. Ukupna smrtnost do 90 dana bila je 7,9% u hirurškoj grupi nasuprot 1,3% u grupi sa samo medicinskom negom (P <0,001). Visok rizik od postoperativne smrti (28.6%) primećen je pri privremenoj analizi kod 70 bolesnika sa predviđenim FEV1 <20% i homogenim emfizemom ili predviđenim DLCO <20%.³⁶

Nakon ispitivanja na NETT-u, u cilju smanjenja morbiditeta i smrtnosti povezane sa LVRS hirurgijom, neki centri su usvojili VATS i jednostrani postupak; druge grupe su predložile neresekciono prešivanje manje funkcionalnog plućnog tkiva kako bi se umanjio rizik od produženog postoperativnog curenja vazduha.³⁷

U 2016. godini, autori grupe Cochrane zaključili su da LVRS operacija može dovesti do boljeg zdravstvenog stanja i poboljšanja plućne funkcije kod pacijenata sa teškim emfizemom koji prevladava u gornjim režnjevima i niskom tolerancijom napora, međutim autori su ukazali da postupak nije bez rizika, jer je povezan sa rizicima rane smrtnosti i štetnih događaja.³⁸

Na kraju vredi primetiti, da su do sada sve nove istražne metode, čak i ako se zasnivaju na različitim mehanizmima i dalje zasnovane na poštovanju prividno paradoksalnog koncepta, koji je smišljen pre više od 50. godina a koji sugerise da se pacijenti koji pate od teških efekata emfizema, mogu znatno poboljšati klinički i funkcionalno, smanjujući ukupni volumen pluća. Takav genijalni koncept garantuje lako prihvaćene, bezbedno ostvarene, dobro podnošljive i trajno efikasne primenjene metode.

Trenutno nekoliko centara širom sveta nudi LVRS hirurgiju. Međutim, mnogi pacijenti nisu prihvatljivi iz medicinskih razloga ili odbijaju hirurške intervencije zbog njegove invazivnosti i rizika od operativne smrtnosti.

Transplantacija pluća datira iz ranih 1960.-tih godina sa lošim početnim rezultatima. Od kako je prva ljudska transplantacija pluća sa uspešnim dugogodišnjim preživljavanjem, učinjena od strane tima Univerziteta u Torontu 1983. godine, tehnički aspekti ovog postupka su značajno modifikovani i unapređeni.

Danas je krajnji stadijum emfizema jedna od glavnih indikacija za transplantaciju pluća. Bilo kao simultana ili kao bilateralna procedura, kontroverze postoje oko optimalnog postupka za transplantaciju. Ona predstavlja hiruršku opciju koja se može primeniti samo kod ograničenog broja pacijenata u krajnjem stadijumu bolesti, obzirom na visoki postoperativni morbiditet i mortalitet.

Transplantacija pluća je najefikasniji način lečenja emfizemske bolesti pluća u njenoj završnoj fazi. Broj izvršenih procedura se povećava svake godine a većina transplantacija obavljenih danas, su bilateralne sekvencijalne procedure, uz bolje dugoročno preživljavanje u poređenju sa pojedinačnom transplantacijom pluća.

Ovo je uporedo praćeno napredovanjem u oblasti očuvanja organa i imunosupresivne terapije, koje su dovele do poboljšanja rezultata nakon transplantacije pluća.

1.2. PATOFIZIOLOGIJA EMFIZEMA PLUĆA

1.2.1. HRONIČNA OPSTRUKTIVNA BOLEST PLUĆA (HOBP)

Izraz hronična opstruktivna plućna bolest (HOBP) odnosi se na hronične poremećaje koji remete protok vazduha u toku disanja, bilo da je proces unutar disajnih puteva ili unutar plućnog parenhima.³⁹

Globalna inicijativa za hroničnu opstruktivnu bolest pluća (GOLD) definiše HOBP kao „bolesno stanje koje karakteriše ograničenje u protoku vazduha koje nije u potpunosti reverzibilno. Ograničenje u protoku vazduha obično je progresivno i povezano je s abnormalnim inflamatornim odgovorom pluća na štetne čestice ili gasove.

Dva poremećaja koja se obično svrstavaju u ovu kategoriju su hronični bronhitis i emfizem. Iako je patofiziologija opstrukcije protoku vazduha različita kod ova dva poremećaja, pacijenti često imaju osobine oba stanja. Ostali termini ili sinonimi za HOBP su hronična opstrukcija protoku vazduha, hronična opstrukcija vazdušnih puteva, hronična opstruktivna bolest disajnih puteva i hronična opstruktivna bolest pluća. Danas se izraz HOBP u najčešće koristi.

Hronični bronhitis predstavlja kliničku dijagnozu koja se koristi kod pacijenata sa hroničnim kašljem i stvaranjem ispljuvka (sputuma). Ovo stanje ima i svoje određene patološke osobine, ali dijagnoza se uglavnom odnosi na specifičnu kliničku prezentaciju. U epidemiološke svrhe se koristi formalnija definicija, koja definiše prisustvo hroničnog produktivnog kašlja u većini dana tokom najmanje 3 meseca godišnje a tokom dve ili više uzastopnih godina. Pacijenti sa hroničnim bronhitisom često imaju periode pogoršanja ili egzacerbacije, najčešće usled infekcije disajnih puteva. Za razliku od pacijenata sa astmom, pacijenti sa pravim hroničnim bronhitisom obično imaju zaostale simptome kliničke bolesti čak i između pogoršanja, a njihova bolest nije pre svega vezana za hiperreaktivnost disajnih puteva.

Za razliku od kliničke dijagnoze hroničnog bronhitisa, emfizem je formalna patološka dijagnoza, mada neke kliničke i laboratorijske karakteristike takođe sugestivno govore o bolesti. Patološki, emfizem karakterišu destrukcija parenhima pluća i proširenje vazdušnih prostora koji su udaljeni od terminalnih bronhiola bez značajne fibroze. Uključena je regija pluća od respiratornih bronhiola do alveola, a određivanje nekih od vrsta emfizema zavisi od načina destrukcije unutar samih acinusa. Obzirom da hronični bronhitis i emfizem u različitoj meri postoje kod različitih pacijenata, širi termin HOBP koji se koristi je često tačniji. To što su ova dva poremećaja tako povezana zajedno nije iznenađujuće.

Za oba procesa prvenstveno je odgovoran jedan etiološki faktor - pušenje cigareta. Inflamacija izazvana cigaretnim dimom, od velikih disajnih puteva pa sve do alveolarnih zidova plućnog parenhima, veruje se da je zajednička nit koja povezuje mnoge i raznolike manifestacije HOBP-a. Međutim, pacijenti se često ne uklapaju u odvojene dijagnostičke kategorije. Javni

zdravstveni problemi koje izaziva HOBP su ogromni. Ovo stanje je četvrti najčešći uzrok smrti kod odrasle populacije. Morbiditet u smislu hroničnih simptoma, dana izgubljenih na radu i trajna invalidnost još više zapanjuju. Za razliku od mnogih bolesti sa kojima se danas lekar susreće, HOBP se u većini slučajeva može sprečiti, obzirom da je glavni etiološki faktor dobro poznat i moguće ga je potpuno izbeći. Mnoge medijske kampanje, zakonske regulative i programi o pušenju i zdravlju srećom utiču na prevalencu pušenja cigareta, ali bez obzira na to, još uvek postoji više miliona trenutnih pušača i veliki rezervoar bivših pušača koji su sebe doveli u stanje sa visokim rizikom za HOBP i druge bolesti koje su povezane sa pušenjem. Važno je napomenuti da velika većina pušača, pušenje započinje u tinejdžerskim i ranim dvadesetim godinama; stoga su programi za izbegavanje pušenja najefikasniji kada su namenjeni ovoj starosnoj grupi. U svetu, prevalenca pušenja je sve veća u zemljama u razvoju što sve i doprinosi predviđanju Svetske Zdravstvene Organizacije da će HOBP, biti treći najčešći uzrok smrti u 2020. godini.

1.2.1.1. Etiologija i Patogeneza

Putevi oštećenja koji vode do tih destruktivnih promena su nepotpuno shvaćeni i verovatno multifaktorijalni. Nekoliko faktora rizika utiče na nastanak HOBP-a: pušenje, zagađenje životne sredine, infekcije i genetika. Od ova četiri faktora, pušenje je očigledno najvažniji. Ipak, činjenica da se simptomatski HOBP razvija samo kod oko 20% pušača sugerise da i drugi faktori modifikuju rizik.⁴⁰⁴¹

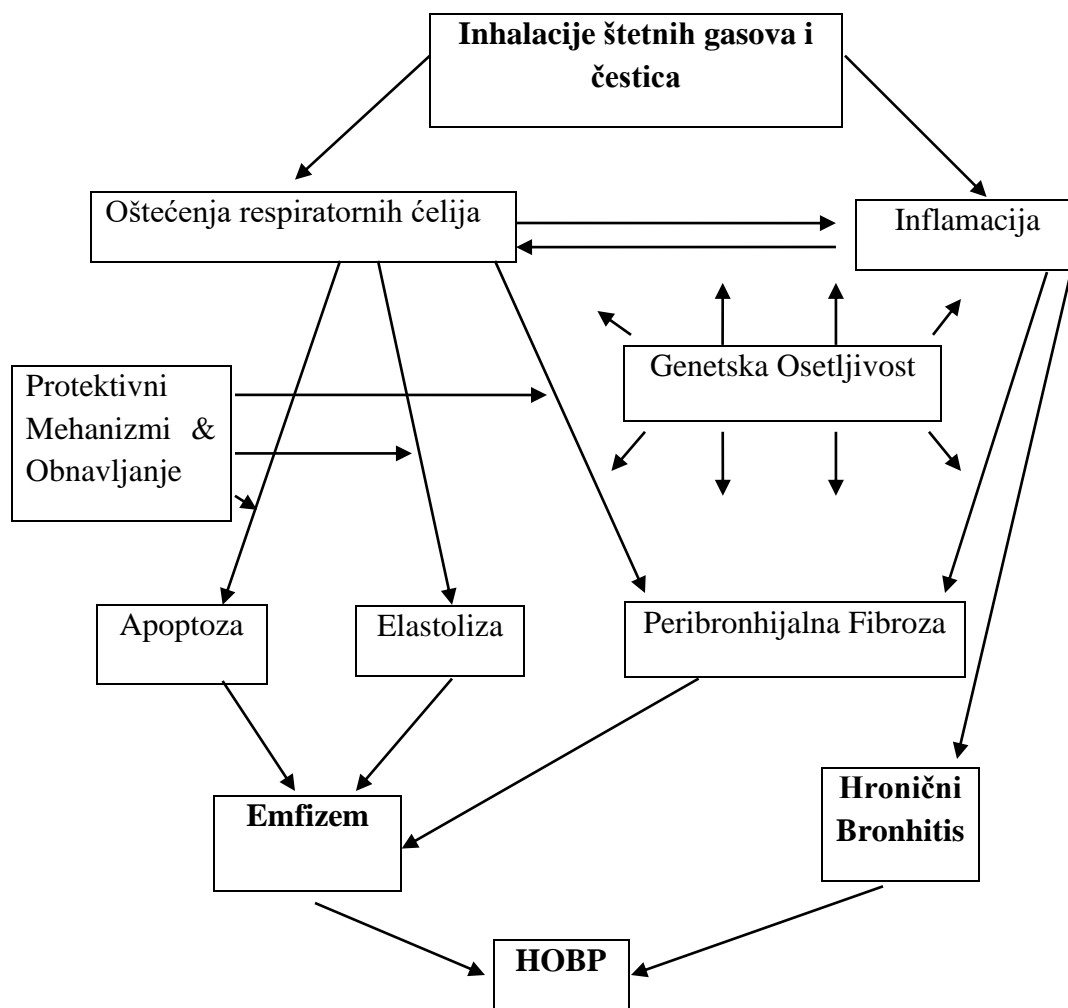
Pušenje

Pušenje ima uticaj na pluća na više nivoa: na bronhe, bronhiole i plućni parenhim. U većim disajnim putevima - bronhijama - pušenje ima izražen uticaj na strukturu i funkciju aparata za izlučivanje sluzi, žlezde bronhijalne sluzokože. Povećanje broja i veličine žlezda odgovorno je za prekomernu količinu sluzi u lumenu disajnih puteva. Zid disajnih puteva zadebljava zbog hipertrofiranih i hiperplastičnih mukoznih žlezda, kao i upliva inflamatornih ćelija (naročito makrofaga, neutrofila i citotoksičnih [CD8] T limfocita) u zid disajnih puteva. Ovo zadebljanje zida smanjuje veličinu lumena disajnih puteva, a sluz unutar lumena dodatno ugrožava njegovu prolaznost. Oslobođanje različitih medijatora zapaljenja iz inflamatornih ćelija, uključujući leukotrien B₄, interleukin-8 i faktor nekroze tumora, doprinosi oštećenju tkiva i pojačava upalni proces i u disajnim putevima i u parenhimu pluća. Slično tome, oksidativni stres koji nastaje kao rezultat uticaja različitih vrsta oksidanasa i toksičnih materija prisutnih u dimu cigarete ili oslobođenih iz zapaljenskih ćelija, doprinosi celokupnom patološkom procesu. Istovremeno, što se više sluzi stvara u većim disajnim putevima, usled štetnog efekta cigaretnog dima na cilije koje oblažu lumen bronha, poremećeno je i čišćenje sluzi. Strukturne promene cilija koje nastaju nakon dugotrajnog izlaganja cigaretnom dimu dobro su dokumentovane, a funkcionalne studije su pokazale oslabljen mukocilijarni klirens kao posledicu pušenja cigareta. Kombinovani efekti pušenja na proizvodnju sluzi, mukocilijarni klirens i inflamaciju disajnih puteva, veoma lako objašnjavaju i epidemiološke podatke koji ukazuju na značajnu povezanost između pušenja cigareta i simptoma hroničnog bronhitisa: kašlja i stvaranja ispljuvka. Pušenje lule i cigara (tompusa) takođe su predisponirajući faktori u razvoju hroničnog bronhitisa, ali je rizik značajno manji od rizika kod pušenja cigareta, verovatno zato što se dimovi lule i dima cigare uglavnom tako intenzivno ne udišu. Pušenjem su značajno zahvaćeni mali disajni putevi (bronhiole koje su promera manjeg od približno 2 mm). Pušenje indukuje bronhiolarno suženje, zapaljenje i fibrozu,

usled čega dolazi do opstrukcije protoku vazduha. Smatra se da su ove promene u malim disajnim putevima ili bronhiolama, odgovorne za veći deo opstrukcije vazduha koji je vidljiv kod pacijenata sa blagim HOBP-om.

U plućnom parenhimu pušenje rezultuje eventualnim razvojem emfizema. Razumevanje koncepta o tome kako pušenje dovodi do razaranja alveolarnih zidova, što je karakteristično za emfizem, zahteva i upoznavanje sa hipotezom proteaza-antiproteaza. Prema ovoj teoriji, emfizem nastaje destrukcijom matriksa vezivnog tkiva alveolarnih zidova, proteolitičkim enzimima (proteazama) koje oslobađaju inflamatorne ćelije u samoj alveoli. Studije na životinjama su pokazale da ubrizgavanje nekoliko proteolitičkih enzima (koji razgrađuju protein) u disajne puteve životinja, dovodi do patoloških i fizioloških promena koje su slične onima kod kliničkog emfizema. Posebni proteolitički enzimi, za koje se smatra da doprinose emfizemu, su oni koji su sposobni da razgrade elastin, složeni strukturni protein koji se nalazi u zidovima alveola. Elastaza, jedan od nekoliko enzima u kategoriji serumskih proteaza, čini se da je najvažniji od proteolitičkih enzima. Neutrofili su glavni izvor elastaze u plućima; zato se i enzim obično naziva neutrofil-elastaza. Ako bi se dozvolilo da elastaza pokaže svoj proteolitički efekat na elastin kad god se oslobodi iz neutrofila, usledilo bi uništavanje ovog važnog strukturnog proteina alveolarnog zida. Srećom, inhibitor neutrofilne elastaze, obično nazvan alfa1-antitripsin, ali koji se ponekad naziva i alfa1-antiproteaza ili inhibitor alfa1-proteaze, obično je prisutan u plućima. Veruje se da postojanje ravnoteže između neutrofilne elastaze i njenog inhibitora sprečava difuzno uništavanje alveolarnih zidova. Kada se ova ravnoteža poremeti, bilo povećanjem aktivnosti neutrofilne elastaze ili smanjenjem aktivnosti antielastaze, oštećenje elastina i alveolarnog zida može dovesti do eventualnog nastanka emfizema. Kod pušača se smatra da je cigaretnim dimom ravnoteža između elastaze i antielastaze na više načina narušena. Prvo, povećan broj neutrofila može se naći u plućima pušača, pružajući tako izvor povećanih količina neutrofilne elastaze. Drugo, činjenice ukazuju da oksidaze dobijene iz cigaretnog dima i iz zapaljenskih ćelija mogu da oksiduju kritični aminokiselinski ostatak alfa1-antitripsina u blizini ili na mestu gde se inhibitor proteaze vezuje za elastazu. Oksidacija ove aminokiseline ometa inhibicijsku aktivnost alfa1-antitripsina, opet vršeći poremećaj ravnoteže u korist povećane aktivnosti elastaze. Dakle, pušenje cigareta može biti složeni uzrok, povećava količinu neutrofilne elastaze u plućima i smanjuje normalan inhibicioni mehanizam enzima koji služi za ograničavanje nekontrolisanog raspada elastina.

Ova patogenetska sekvenca hipoteze za razvoj emfizema sažeta je na slici. Pored razgradnje elastina u alveolarnom zidu, neutrofilna elastaza, kada se nađe u disajnim putevima, stimuliše izlučivanje sluzi. Primarnu odbranu protiv delovanja neutrofilne elastaze u disajnim putevima obezbeđuje sekretorni inhibitor leukoproteaze, antiproteaza proizvedena u epitelijalnim i muko-sekretornim ćelijama disajnih puteva. Elastaza nije jedini proteolitički enzim koji utiče na razvoj oštećenja i emfizema, koji su povezani sa pušenjem. Nedavno ispitivanje fokusirano je na dodatnu grupu enzima zvanih matriks metaloproteinaze, koje proizvode makrofagi i neutrofili i koji mogu da unište različite strukturne komponente alveolarnog zida. Kao i odnos između elastaze i njenog inhibitora alfa1-antitripsina, metaloproteinaze matriksa imaju niz prirodnih inhibitora, koji se nazivaju tkivnim inhibitorima matrične metaloproteinaze. Zbog uticaja neutrofila i makrofaga, izazvanih dimom cigarete, veruje se da povećan broj metaloproteinaza matriksa može nastati pušenjem, što potencijalno nadmašuje sposobnost inhibitora metaloproteinaze i doprinosi propadanju alveolarnih zidova.⁴²⁴³



Slika1. Shematski prikaz patogeneze hronične obstruktivne bolesti pluća

Zagađenje životne sredine

Ostali faktori koji utiču na patogenezu HOBP-a (zagađenje okoline, infekcija i genetika) kvantitativno su mnogo manje važni od pušenja. Zagađenje vazduha je važno, pre svega zbog potencijalnog izazivanja pogoršanja već postojeće bolesti, a ne za nastanak HOBP-a. Međutim, profesionalno izlaganje zagađivačima ili organskim alergenima (npr. kod rudara ili radnika u poljoprivredi) čini se da je važan faktor koji doprinosi HOBP-u, naročito hroničnom bronhitisu. Uz to, u zemljama u razvoju, izloženost zagađivačima životne sredine može igrati ulogu u razvoju HOBP-a.

Infekcija

Slično prethodnom tekstu, infekcije ne pokreću bolest, ali uzrokuju prolazno pogoršanje simptoma i plućne funkcije, kod pacijenata sa postojećim HOBP-om. Od različitih vrsta infekcije disajnih puteva, izgleda da je virusna infekcija odgovorna za veliki broj kliničkih pogoršanja simptoma. Bakterijske infekcije verovatno igraju manje važnu ulogu, ali mogu prouzrokovati superinfekciju pacijenata koji već imaju akutnu virusnu infekciju. Jedna od zanimljivih dodatnih

uloga infekcije jesu i podaci koji ukazuju da infekcije disajnih puteva kod dece mogu povećati rizik za naknadni razvoj HOBP-a. Ovo može biti jedan od faktora koji će pomoći da se razjasni zašto razvoj HOBP-a nije jednoličan kod svih pušača. Respiratorna infekcija u detinjstvu može doprineti kasnijem riziku za razvoj HOBP-a, uticajem na rast i funkciju pluća tokom detinjstva. Pušač, koji počinje sa nižim nivoom plućne funkcije zbog respiratornih infekcija u detinjstvu, može verovatno trpeti funkcionalno veće posledice usled pušenja u kasnijem životu.

Genetski faktori

Genetski faktori verovatno doprinose riziku za razvoj HOBP-a, ali je priroda ove predispozicije slabo dokazana. Prva linija nasledstva pacijenata sa HOBP-om ima veću verovatnoću da oboli od vazdušne opstrukcije što ukazuje na genetsku predispoziciju. U stvari, polimorfizam u tumorskom nekroza faktoru i genu heme oksigenaza-1 povezani su sa povećanim rizikom od HOBP. Jedan nasledni faktor koji je najbolje dokazan, kao predisponirajući za emfizem, je nedostatak serumskog proteina alfa1-antitripsina. Alfa1-antitripsin je glikoprotein iz porodice inhibitora serumske proteaze (serpin) koji se proizvodi u jetri i normalno cirkuliše u krvi. Male promene gena *serpina1*, koji kodiraju alfa1-antitripsin, uzrokuju promene u strukturi proteina koje se mogu otkriti biohemijskim metodama. Identifikovano je više od 100 različitih alela alfa1-antitripsina. Svaka osoba ima dva gena koji kodiraju alfa1-antitripsin, jedan majčinog i jedan očevog porekla. Normalni (i najčešći) alel je M alel, a normalan komplement dva M gena naziva se MM. Osoba sa MM genotipom ima približno 200 mg/dl M tipa inhibitora proteaze koji cirkuliše u krvi. Sa jednim od varijanti alela, nazvanim Z, aminokiselinska struktura proteina je malo izmenjena, što smanjuje sekreciju proteina iz mesta njegove proizvodnje u jetri. Otuda, abnormalni protein ostaje u globulama u jetri, gde može rezultirati oboljenjem jetre, a samo male količine ulaze u krv. Pojedinci koji su homozigotni za Z gen (tj. sa ZZ genotipom) imaju nivo cirkulacije alfa1-antitripsina koji je otprilike 15% normalnog, ili 30 mg/dl. Heterozigoti, sa jednim M i jednim Z genom (MZ genotip), imaju srednje nivoe cirkulacije alfa1-antitripsina, u rasponu od 50% do 60% od normalnog nivoa. ZZ genotip je snažan faktor rizika za prerani razvoj emfizema, posebno ako je osoba pušač. Emfizem se često razvija već u trećoj ili četvrtoj deceniji života kod osoba sa ZZ genotipom (za koje se obično kaže da imaju manjak alfa1-antitripsina zbog niskog nivoa u serumu). Kao što je ranije pomenuto, čini se da strukturni integritet alveolarnih zidova zavisi od ravnoteže između razgradnje elastina elastazom i zaštite od uništenja, dobijene od alfa1-antitripsina. Kod pacijenata sa nedostatkom alfa1-antitripsina, veruje se da nedostatak inhibitora elastaze, omogućava nesmetano delovanje elastaze a kao posledica je rani razvoj emfizema. Drugi faktor, onaj koji je verovatno barem delimično genetski određen, je stepen pacijentove preterane bronhijalne hiperreaktivnosti. Podaci podržavaju hipotezu da se ubrzani pad funkcije pluća javlja kod pacijenata koji imaju veći nivo bronhijalne reakcije. Međutim, ovo je područje kontroverze, delom i zbog toga što i mogućnost da pušenje indukuje promene u bronhijalnoj reaktivnosti, čini poteškoćom da se utvrde uzročno-posledične veze.⁴⁴⁴⁵

1.2.1.2. Patologija

Veliki deo patologije hroničnog bronhitisa odnosi se na sluz i aparat za izlučivanje sluzi u disajnim putevima. Žlezde koje luče sluz (mukus) i peharaste ćelije odgovorne su za proizvodnju bronhijalnog sekreta, ali mukusne žlezde su najvažniji izvor. Kod hroničnog bronhitisa, povećanje (hipertrofija i hiperplazija) žlezda koje luče sluz, objektivno je procenjena

upoređivanjem relativne debljine sluznih žlezda sa ukupnom debljinom zida disajnog puta. Ovaj odnos, poznat kao Reidov indeks, povećava se kod pacijenata sa hroničnim bronhitisom. Generalno, povećan je i broj peharastih ćelija u disajnim putevima, a ovim ćelijama više obiluju periferni disajni putevi. Kao rezultat ovih promena u aparatu za izlučivanje sluzi, povećava se količina sluzi u disajnim putevima i verovatno je izmenjen i sastav. U praksi, sekrecije koje se nalaze kod pacijenata često su guste i viskoznije nego inače. Zidovi bronhija pokazuju dokaz inflamatornog procesa, sa ćelijskom infiltracijom i promenljivim stepenom fibroze. U manjim disajnim putevima (npr. bronhiole), inflamacija, fibroza, intraluminalna sluz i povećanje peharastih ćelija doprinose smanjenju luminalnog prečnika. Pošto otpor disajnih puteva obrnuto varira od snage radijusa, čak i male promene veličine bronhiola mogu dovesti do velikih oštećenja protoku vazduha na nivou malih disajnih puteva. Smatra se da su ove patološke promene na malim disajnim putevima osnovni uzrok opstrukciji protoku vazduha kod pacijenata sa blagim HOBP-om.⁴⁶⁴⁷

Kod pacijenata sa ozbiljnom hroničnom vazdušnom opstrukcijom, najvažniji proces odgovoran za vazdušnu opstrukciju je emfizem. Kao što je ranije spomenuto, patologiju emfizema karakteriše uništavanje alveolarnih zidova i proširenje terminalnih vazdušnih prostora.

Postoji nekoliko vrsta emfizema koji imaju različite patološke karakteristike, a prvenstveno zavise od distribucije lezija. Najvažniji tipovi su panacinarni (panlobularni) emfizem i centriacinarni (centrilobularni) emfizem.

Centriacinarni emfizem	- Ovo je najčešća podvrsta i povezuje se sa dugotrajnim pušenjem cigareta. Postoji predilekcija za gornje režnjeve pluća, a bolest počinje u respiratornim bronhiolama i širi se periferno.
Panacinarni emfizem	- U ovom podtipu je ravnomerno zastupljena cela alveolarna jedinica. Donji režnjevi su dominantno zahvaćeni. Ova podvrsta se najčešće primećuje kod alfa1-antitripsin deficijencije i nekim naslednim poremećajima vezivnog tkiva, ali postoji i kod naprednog emfizema povezanog sa pušenjem.
Distalni acinarni emfizem	- Ovde su uključene distalne strukture, alveolarni kanali i vrećice. Apikalni subpleuralni blebsi su česti i mogu izazvati spontani pneumotoraks. Tipičan pacijent je visok, vitak, mladić. Airflow se ponekad može dobro očuvati u ovom obliku emfizema. Ova vrsta se može primetiti kod HIV infekcija ili kod narkomana.

Kod centriacinarnog emfizema dominantno razaranje i dilatacija nalaze se u proksimalnom delu acinusa, odnosno respiratornoj bronhioli. Izgled plućnog preparata sa centrilobularnim emfizemom razlikuje se od izgleda kod panacinarnog emfizema. Kod centrilobularnog emfizema se čini da je razaranje zahvaćenog područja nepravilnije, sa očigledno pošteđenim alveolarnim tkivom između dilatacijskih respiratornih bronhiola u centru acinusa. Ova vrsta emfizema je tipičan oblik koji se vidi kod pušača.

Panacinarni emfizem karakteriše relativno ujednačeno razaranje acinusa, regije izvan terminalne bronhiole, uključujući respiratorne bronhiole, alveolarne duktuse i alveolarne sakule. Pregled plućnog preparata sa panacinarnim emfizemom pokazuje da je oštećenje na zahvaćenom području relativno difuzno. Tipično su više zahvaćene donje zone pluća od gornjih zona.

Panacinarni emfizem je uobičajena vrsta emfizema opisana kod pacijenata koji imaju manjak α_1 -antitripsina, mada stanje nije ograničeno samo na ovaj klinički nalaz.

Bula je definisana kao oštro ograničeno područje emfizema promera 1 cm ili više i sadrži tanki epitelni zid koji obično nije deblji od 1 mm. Kada je emfizem povezan sa preovlađujućim bulama, može se nazvati i bulozni emfizem.⁴⁸ Bule predstavljaju područja izrazite fokalne dilatacije disajnih prostora, koje mogu nastati usled srastanja (koalescencije) susednih područja emfizema, lokalno teškog panacinarnog emfizema ili usled efekta „balonskog ventila“, u bronhijama koje snabdevaju emfizematozno područje vazduhom. Bule mogu biti jednostavni vazdušni prostori ili mogu sadržati trabekule emfizema koji su doveli do njih. Najčešće se bule javljaju kao deo rasprostranjenog emfizema. Iako lokalno teški emfizem bilo koje vrste, može dovesti do stvaranja bula, gigantske bule verovatno predstavljaju komplikaciju distalnog acinarnog emfizema. U okruženju bule, u okolnom pluću bez bula, vrsta emfizema varira. Kod distalnog acinarnog emfizema, emfizematske promene mogu se ograničiti samo na bulozna područja, međutim, ako ove bule postanu velike i pritisnu susedno plućno tkivo, mogu dovesti do značajnih fizioloških posledica.

Plućni mehur ili blebs je mala subpleuralna kolekcija vazduha koja se nalazi ispod sloja visceralne pleure i predstavljaju oblik intersticijskog emfizema. Blebsi predstavljaju nakupine vazduha iz sitnih ruptura terminalnih alveola koje su prošle kroz intersticijum i formirale malu subpleuralnu vazdušnu kolekciju. Mogu nastati kao komplikacija intersticijskog emfizema kod novorođenčeta ili kao komplikacija plućne barotraume koja remeti mehaničku ventilaciju. Takođe mogu biti deo spontanog pneumomediastinuma kod odraslih. Rupture blebsa su uzrok nastanka spontanog pneumotoraksa, lezije su pretežno locirane na vrhu gornjeg režnja ili na vrhovima superiornih segmenata. Često se identifikuje više blebsa a većina pacijenata nema osnovne bolesti pluća.

1.2.1.3. Patofiziologija

U patofiziologiji HOBP-a leži činjenica da pušenje cigareta utiče na velike disajne puteve, male disajne puteve i plućni parenhim. Patofiziološke posledice koje su posledica bolesti na svakom od ovih nivoa doprinose celokupnoj kliničkoj slici HOBP-a. Pored toga, stepen reakcije disajnih puteva, na koji verovatno utiču genetski faktori i faktori životne sredine, menja klinički tok bolesti kod određenog pacijenta.⁴⁹

Funkcionalni poremećaji kod bolesti disajnih puteva

U većim disajnim putevima (bronhije) hipertrofija žlezdanog aparata za stvaranje sluzi i količina proizvedene sluzi dovodi do simptoma kašlja i prekomernog stvaranja ispljuvaka karakterističnih za hronični bronhitis. Zajedno sa sekrecijom iz disajnih puteva, smatra se da još nekoliko drugih mehanizama doprinose razvoju opstrukcije protoka vazduha kod HOBP-a. Peribronhiolarna fibroza stvara fiksiranu opstrukciju u manjim disajnim putevima. Edem sluznice usled inflamatorne infiltracije pogoršava opstrukciju zatvaranjem lumena disajnog puta.

Svi disajni putevi pokazuju određeni povišeni stepen u tonusu glatkog mišića, koji obzirom na već suženi prečnik, može biti dodatni faktor opstrukcije. Destrukcija alveolarnog zida koja je ključna za emfizem je takođe važna za razvoj ograničenog protoka vazduha. Alveolarne septe, koje naležu na bronhiole, služe da disajni put drže otvorenim. Kako se parenhim pluća gubi, elastična vlakna pluća se smanjuju i sile koje održavaju disajni put otvorenim su narušene. To je posebno vidljivo tokom izdisaja jer se zapremina pluća smanjuje, a

otvorenost disajnih puteva se smanjuje čak i u zdravom stanju. Neki pacijenti sa tipičnim simptomima hroničnog bronhitisa ne pokazuju nenormalno visoku otpornost ili promene u drugim merenjima protoka vazduha. Kada postoji opstrukcija vazduha, generalno su dodatni patološki faktori, bilo u malim disajnim putevima (inflamacija i fibroza) ili plućnom parenhimu (emfizem), kritični za prisustvo opstrukcije. U relativno blagoj vazdušnoj opstrukciji povezanoj sa hroničnim bronhitisom, bolest u malim disajnim putevima često daje važan doprinos vazdušnoj opstrukciji. Kad je opstrukcija vazduha izraženija, koegzistirajući emfizem često je glavni razlog opstrukcije. Kod pacijenata koji imaju hiperreaktivnost disajnih puteva koja doprinosi njihovoj bolesti, klinička ekspresija je često slična astmatičnom bronhitisu. Suženje glatkih mišića disajnih puteva dodaje reverzibilniju prepreku protoku vazduha nego što se obično vidi kod pacijenta bez hiperreaktivnosti disajnih puteva. Uobičajeni problem koji nastaje usled procesa koji utiču na disajne puteve, je smanjenje ukupne površine poprečnog preseka disajnih puteva. Otpor disajnih puteva (sirovi) potencijalno se povećava bilo čime što kompromituje lumen disajnih puteva, poput intraluminalnog sekreta; bronhospazma; ili zadebljanja zida disajnih puteva uzrokovano edemom, inflamatornim ćelijama, fibrozom ili hipertrofijom aparata (žlezda) za sekreciju sluzi. Kada se bolest nalazi prvenstveno na perifernim disajnim putevima i blaga je, funkcionalne posledice mogu biti relativno suptilne. Budući da periferni disajni putevi doprinose samo otprilike 10% do 20% u ukupnom otporu disajnih puteva, ukupni otpor je očuvan osim ako je bolest malih disajnih puteva značajna ili neka dodatna bolest utiče na veće disajne puteve. Kao druga posledica bolesti disajnih puteva, ekspirijumska brzina protoka, uključujući forsirani ekspiratorni volumen u 1 sekundi (FEV1), odnos FEV1/forsirani vitalni kapacitet (FVC) i maksimalni midekspiratorni flow-rate (MMFR), uglavnom su smanjeni. Upotreba inhalacionih bronhodilatatora može ili ne mora imati za posledicu značajno poboljšane stope protoka. Pacijenti sa astmatičnim bronhitisom i većom reaktivnošću disajnih puteva obično imaju najupečatljivije poboljšanje stope protoka nakon primanja inhalacionog bronhodilatatora.

Totalni plućni kapacitet (TLC) je najviša tačka u kojoj je sila inspiratornih mišića koji deluju na širenje pluća izjednačena sa elastičnim otporom respiratornog sistema otpornim na širenje (i plućnom odvajanju). Kod forsiranog rezidualnog kapaciteta (FRC), u fazi mirovanja respiratornog sistema, postoji ravnoteža između elastičnog povlačenja pluća i elastičnog povlačenja zida grudnog koša, koji deluju u suprotnom smeru - pluća prema unutra i grudni koš prema spolja. Nalazi rezidualnog volumena (RV) u određenoj meri zavise od starosti. Kod normalne mlade osobe, RV je tačka u kojoj relativno čvrsti zid grudnog koša ne može dalje da se komprimira ekspiratornim mišićima. Sa starenjem veliki broj disajnih puteva se zatvara pri malom volumenu pluća da bi se ograničila dalja ekspiracija, a zatvaranje disajnih puteva je važna odrednica RV-a. U bolesnim stanjima u kojima će se disajni putevi verovatno zatvoriti pri malom volumenu pluća, zatvaranje disajnih puteva povezano je sa povišenim RV, čak i kod mladih pacijenata. Kod pacijenata sa pravom bolešću disajnih puteva, TLC teoretski ostaje relativno blizu normalnog, jer ni elastično povlačenje pluća, niti snaga inspiratornih mišića nisu izmenjeni. Slično tome, FRC treba da ostane normalan, jer povlačenje pluća i povlačenje grudnog zida nisu promenjeni. Međutim, ako je ekspiracija produžena i brzina disanja velika, tada pacijent možda neće imati dovoljno vremena tokom ekspiracije da dostigne normalnu krajnju ekspiratornu tačku odmora. U ovom slučaju, FRC se povećava. RV se uglavnom takođe povećava, jer se tim procesima sužavanje i začepljenje malih disajnih puteva, sekretom i inflamacijom, dovodi do zarobljavanja vazduha tokom izdaha.

Funkcionalni poremećaji u Emfizemu pluća

Iako emfizem (uništavanje alveolarnih zidova) dovodi do smanjenog ekspiracijskog protoka, patofiziologija se razlikuje od nalaza kod prave bolesti disajnih puteva. Primarni problem emfizema je gubitak elasticiteta (gubitak prirodne sklonosti pluća da se opire ekspanziji). Jedna od posledica smanjenog elasticiteta je smanjen pogonski pritisak koji izbacuje vazduh iz alveola tokom izdaha. Jednostavna analogija je balon napunjen vazduhom, u kome je elasticitet „krutost“ balona. Sa zadatom količinom vazduha u naduvanom balonu, čvršći balon će izbaciti vazduh brže, nego manje krut balon. Emfizematozno pluće je poput manje krutog balona: manja je snaga od normalne, koja pokušava da izbaci vazduh iz pluća tokom izdisaja. Gubitak ovog pritiska nije jedina posledica emfizema. Postoji i indirektni uticaj na kolapsibilnost disajnih puteva. Obično je spoljna trakcija, koja se vrši na zidove disajnih puteva, sa tkivnom strukturnom potporom iz plućnog parenhima. Kada se alveolarno tkivo poremeti, kao kod emfizema, potporna struktura disajnih puteva se uništava i manja je radijalna trakcija koja sprečava kolaps disajnih puteva. Tokom forsiranog izdisaja, jak pozitivan pleuralni pritisak izaziva kolaps. Disajni putevi kojima nedostaje adekvatna potporna struktura, imaju veću verovatnoću da će se zatvoriti (poremetiti brzinu protoka i zarobljavanje vazduha) nego što je to kod normalnih disajnih puteva. Smanjenje elastične potpore kod emfizema takođe menja krivu usklađenosti pluća i izmerenih plućnih volumena. Krivulja usklađenosti odnosi se na transpulmonalni pritisak i pridruženi volumen gasa u pluću. Jer emfizematozno pluće ima manji elasticitet (manje je čvrsto), i odupire se širenju manje od uobičajenog. Zbog toga se kriva usklađenosti pomera nagore i nalevo, a pluća imaju veću zapreminu pri bilo kom određenom transpulmonalnom pritisku. TLC se povećava jer gubitak elastične potpore rezultira manjom silom suprotstavljanja delovanju inspiratorne muskulature. FRC se takođe povećava jer se ravnoteža između spoljašnjeg odvajanja grudnog zida i unutrašnjeg odvajanja pluća pomera u korist grudnog zida. Kao i kod bronhitisa, RV se kod emfizema znatno povećava, jer su slabi disajni putevi podložniji zatvaranju tokom maksimalnog izdaha.

Mehanizmi poremećene gasne razmene

Kod opstruktivne bolesti pluća, mnoge patološke promene koje utiču na disanje nisu ravnomerno raspoređene. Na primer, kod hroničnog bronhitisa neki disajni putevi su snažno pogođeni sekretom i čepovima, dok drugi ostaju relativno očuvani. Zbog toga ni ventilacija nije ravnomerno raspoređena u plućima. Regije pluća koje se snabdevaju vazduhom iz više obolelih disajnih puteva dobijaju smanjenu ventilaciju u poređenju sa regionima koje snabdevaju manje oboleli disajni putevi. Iako može doći do kompenzacijskog smanjenja krvnog protoka usled nedovoljno ventiliranih alveola, kompenzacija nije totalno efikasna, a nejednakost i neusklađenost ventilacije i perfuzije se prikazuju. Ova vrsta poremećaja ventilacije i perfuzije, pri čemu neka područja pluća imaju nizak stepen ventilacije i perfuzije i doprinose nezasićenoj krvi, dovodi do arterijske hipoksemije. Eliminacija ugljen-dioksida je oslabljena kod nekih pacijenata sa opstruktivnom bolesti pluća. Mehanizam alveolarne hipoventilacije i zadržavanja CO₂ manje je jasan od mehanizma hipoksemije. Verovatno joj doprinosi nekoliko faktora, uključujući povećani disajni rad (kao rezultat poremećenog disanja), abnormalnost centralnog ventilacionog rada i neusklađenost ventilacije i perfuzije, stvarajući neka područja sa visokim odnosom ventilacije i perfuzije koji efektivno učestvuju kao mrtvi prostor. Dodatni problem, zamor inspiratornih mišića, je faktor koji doprinosi akutnoj retenciji CO₂ kada su oboleli pacijenti u fazi respiratorneslabosti. Važnost dijafragmalnog zamora kod stabilnog pacijenta sa

hroničnom hiperkapnijom je manje značajna. Međutim, jasno je da je kontrakcija dijafragme, kao glavnog mišića inspiracije, nedovoljna i manje efikasna kod pacijenata sa opstruktivnom bolešću pluća. Kada se FRC poveća, dijafragma je niža i veća, a njena se vlakna skraćuju čak i pre iniciranja inspiracije. Niža i opuštena dijafragma ima mehanički nedostatak u poređenju sa normalno zakrivljenom dijafragmom, jer je manje efikasna kao inspiratorni mišić.

Pulmonalna hipertenzija

Plućne vaskularne promene su evidentne kod progresivnog HOBP-a. Gubitak plućnog kapilarnog korita u emfizemu korelira sa gubitkom površine alveola. Hipoksična plućna vazokonstrikcija dovodi do zadebljanje intime, hipertrofije ćelija glatkih mišića i stvaranje vezivnog tkiva. Potencijalna komplikacija HOBP-a je razvoj plućne hipertenzije (visoki pritisci u plućnom arterijskom sistemu). Dugotrajna plućna hipertenzija postavlja dodatno opterećenje na desnu komoru, koja hipertrofira i na kraju može oslabiti. Izraz *cor pulmonale* koristi se za opisivanje bolesti desne komore kao sekundarne bolesti pluća (bilo HOBP-a, bilo nekih drugih oblika plućne bolesti). Osnovna karakteristika HOBP-a koja dovodi do plućne hipertenzije i na kraju do *cor pulmonale*-a je hipoksija. Smanjenje PO₂ je snažan stimulans za konstrikciju plućnih arteriola. Ako se hipoksija popravi, element plućne vazokonstrikcije može biti reverzibilan, iako se vaskularno remodeliranje posle hronične hipoksije možda neće potpuno vratiti. Nekoliko drugih, ali manje važnih faktora koji mogu doprineti povišenom pritisku u plućnoj arteriji su hiperkapnija, policitemija i smanjenje vaskularnog kreveta pluća. Hiperkapnija, poput hipoksije, može da izazove plućnu vazokonstrikciju. U velikoj meri ovaj efekat može biti posredovan promenom pH koji je posledica porasta PCO₂. Povišenje hematokrita (policitemija) se često nalazi kod hronično hipoksemičnog pacijenta, stvarajući povećanu viskoznost krvi i doprinoseći povišenom pritisku u plućnoj arteriji. Kod emfizema uništavanje alveola prati gubitak plućnih kapilara. Prema tome, kod izražene bolesti, ograničeno plućno vaskularno korito može dovesti do visoke otpornosti u krvotoku i kao posledicu porast pritiska u plućnoj arteriji.

1.2.1.4. Klinička prezentacija

U praksi kliničari često razlikuju dva patofiziološka tipa HOBP-a, nazvana „ružičasti duvači“, tip A i „modri naduvenko“, tip B. U početku je fiziologija tipa A bila povezana sa emfizemom, a fiziologija tipa B sa hroničnim bronhitisom. U većini slučajeva pacijent ne spada jasno u jednu ili drugu kategoriju, ali ima neke karakteristike koje sugerišu i jedno i drugo.⁵⁰⁵¹⁵²

Pacijent sa bolešću tipa A naziva se „ružičastim duvačem“, jer:

- (1) arterijski PO₂ obično je dobro očuvan tako da je pacijent „ružičast“, tj. pacijent nije cijanotičan i
- (2) dispneja i visoka minutna ventilacija su istaknute osobine, a čini se da pacijent naporno radi (duva) da bi dobio vazduh. PO₂ nije značajno smanjen, ali ni PCO₂ nije nenormalno visok.

Na osnovu opšteg koncepta da je emfizem primarni proces kod ovih pacijenata, relativno očuvanje PO₂ može biti povezano sa simultanim i podudarnim gubitkom ventilacije i perfuzije kada su zidovi alveola uništeni. Budući da abnormalnosti u razmeni gasova nisu upečatljiva karakteristika pacijenata sa bolešću tipa A, značajna hipoksija izostaje i zato ne daje istaknuti stimulans za značajnu plućnu hipertenziju. Pored toga, nije povišena vrednost hematokrita, koja je često posledica hipoksemije.

Sa druge strane, pacijenta sa bolešću tipa B karakterišu veliki problemi sa razmenom gasova, naime hipoksemija i hiperkapnija. Ovog pacijenta nazivaju „plavim naduvenkom,, jer:

- (1) cijanoza može biti posledica značajne hipoksemije i
- (2) pacijent je često gojazan i može imati periferni edem koji nastaje usled zatajenja desne komore. Pacijenti sa bolešću tipa B imaju pre svega hronični bronhitis, i hipoksemija se pripisuje neusklađenosti ventilacije i perfuzije.

Pretpostavlja se da su regije pluća snabdevene obolelim disajnim putevima neventilirane, dok je perfuzija relativno očuvana. Neusklađenost ventilacije i perfuzije rezultira arterijskom hipoksemijom zbog nezasićene krvi koja dolazi iz područja sa malim odnosom ventilacije i perfuzije. Nekoliko mehanizama može doprineti razvoju retencije CO₂, mada primarne razlike koje objašnjavaju zašto pacijenti tipa A nemaju retenciju CO₂ a pacijenti tipa B uvek, nisu potpuno jasni. Kao posledica poremećaja u razmeni gasova (naročito smanjenja PO₂) kod pacijenata tipa B, plućna hipertenzija, cor pulmonale i povišene vrednosti hematokrita (sekundarna policitemija) obično prate kliničku sliku. Uprkos zajedničkoj povezanosti patofiziologije tipa B sa simptomima hroničnog bronhitisa, pacijenti često imaju patološke dokaze o emfizemu, posebno centrilobularnom tipu. Koliko je deo kliničke slike sekundarno od bronhitisa a koliko je sekundarno od postojećeg centrilobularnog emfizema teško je utvrditi.

Kliničke karakteristike

Simptomi koje pacijenti sa HOBP-om najčešće osećaju uključuju dispneju i kašalj, često uz produktivni sputum. Dispneja je najistaknutiji simptom kod pacijenata sa patofiziologijom tipa A; Pacijenti tipa B obično se žale na hronični kašalj i stvaranje sputuma.

Većina pacijenata ima obe vrste; međutim, neki pacijenti sa HOBP-om nemaju simptome, a dijagnoza se postavlja na osnovu testova plućne funkcije. Često pacijenti imaju određeni nivo hroničnih simptoma, ali je njihov tok bolesti uslovljen periodima pogoršanja. Jedan od faktora koji izaziva pogoršanje često je infekcija disajnih puteva, naročito virusnog porekla. Pored toga, bakterije mogu biti hronično prisutne u traheobronhijalnom stablu, koje bi obično trebalo da bude sterilno, a akutna bakterijska infekcija, koja se često može pripisati sticanju novog soja kolonizirajućih bakterija, ponekad može biti umešana u akutna pogoršanja. Ostali faktori koji izazivaju akutno pogoršanje pacijenata uključuju izloženost zagađivačima vazduha, bronhospazam (naročito ako pacijenti imaju i nadodatu astmatičnu komponentu svoje bolesti) i kongestivno zatajenje srca.

Kada su egzarcerbacije ozbiljne, pacijenti mogu preći u pravi respiratorni zastoj. Pored hroničnih simptoma dispneje, kašlja ili oboje, koji se mogu pogoršati u periodima akutne egzarcerbacije, pacijenti mogu da dobiju i sekundarne kardiovaskularne komplikacije (plućno srce). Kao što je pomenuto, pacijent sa fiziologijom tipa B je podložniji ovoj komplikaciji nego pacijent tipa A. Pri fizikalnom pregledu pacijenti sa fiziologijom tipa A često izgledaju mršavo (ako ne i kahektično), pa se često naginju napred i odmaraju na ispruženim rukama. Ovaj položaj omogućava fiksaciju jednog kraja mišića ramena i vrata, omogućavajući im da efikasnije funkcionišu kao pomoćni mišići disanja. Ovi pacijenti nisu cijanotični i ne pokazuju periferni edem karakterističan za zatajenje desne komore. Suprotno tome, pacijenti sa bolešću tipa B često su gojazni i ponekad cijanotični, ali izgleda da su u manje respiratornom distresu u odnosu na tip A.⁵³

Pregledom grudnog koša često se otkriva povećani anteroposteriorni prečnik, što ukazuje na hiperinflaciju pluća. Pacijenti mogu da koriste pomoćne mišiće disanja, kao što su

sternokleidomastoidni i trapezni mišići, a interkostalni mišići se mogu uvlačiti sa svakom inspiracijom.⁵⁴

Kada se dijafragmalna ekscurzija procenjuje perkusijom plućnih baza tokom udisaja i izdisaja, primećuje se umanjeno kretanje. Zvukovi disanja su smanjenog intenziteta, a izdah je produžen. Pištanje (weezing) se može čuti, ali nažalost ne odražava reverzibilni bronhospazam. Iako neki pacijenti ne pište pri normalnom disanju, to rade kada im zatražite da snažno izdahnu. Kod pacijenata sa hroničnim bronhitisom i obilnim sekretom u disajnim putevima, grubi škripavi zvukovi su prisutni.

Pušenje nije samo primarni faktor koji inicira HOBP; to je glavni faktor rizika koji određuje prognozu pacijentove bolesti. Pretpostavlja se da pacijenti koji nastavljaju pušenje tokom vremena imaju veće dalje pogoršanje plućne funkcije. Infekcije respiratornog trakta mogu izazvati akutno pogoršanje, ali ne utiču na brzinu gubitka plućne funkcije. Bez obzira na to, infekcije su najvažniji uzrok akutne smrtnosti kod pacijenata sa HOBP-om, ukazujući na potrebu vakcinacije protiv gripa i pneumokoka, kao i brzog i odgovarajućeg lečenja bakterijskih respiratornih infekcija. Širok spektar problema je karakterističan za HOBP. Pacijenti sa blagom bolešću su u stanju da nastave svoj uobičajeni posao i stil života uz minimalne promene, ukoliko ih ima. Pacijenti sa teškom bolešću su prilično ograničeni u mogućnostima bilo kakvog napora, podložni su čestim hospitalizacijama i mogu da očekuju životni vek kraći od 5 godina.

1.2.1.5. Dijagnostički pristup

U većini slučajeva dijagnoza HOBP-a se postavlja kombinacijom anamneze i fizikalnog pregleda. Hronični bronhitis je zapravo klinička dijagnoza, a anamneza je posebno presudna. Iako je emfizem formalno patološka dijagnoza, ne radi se biopsija pluća kako bi se postavila dijagnoza. Potvrda o patologiji uglavnom se dobija samo postmortem pregledom, ukoliko se uradi.

Posebno vredan nalaz na makroskopskom nivou za procenu pluća pacijenata sa HOBP-om je radiografija grudnog koša. Pacijenti sa samo hroničnim bronhitisom često imaju normalnu radiografiju grudnog koša. Mogu biti prisutne manje promene u plućima, ali određivanje da li se mogu pripisati koegzistirajućem emfizemu je teško. Kada se kod ovih pacijenata razvije cor pulmonale, mogu se videti i sekundarne srčane promene, koje ukazuju na hipertrofiju ili dilataciju desne komore. Ako postoje, bule se pojavljuju kao područja radiološkog rasvetljenja različitih veličina okružena tankim kosim senkama. Kod pacijenata sa emfizemom dobro su opisana dva radiografska nalaza. U prvom nalazu, koji je najčešće prepoznatljiv, pacijenti imaju hiperinflaciju, sa velikim volumenom pluća, opuštenu dijafragmu, povećani retrosternalni vazdušni prostor i povećani anteroposteriorni prečnik (vidi se na profilnom prikazu). Pored toga, nedostatak vaskularnih šara u plućima rezultat je razaranja alveolarnih septi i uvećanja alveolarnih prostora. Kod pacijenata sa nedostatkom alfa₁-antitripsina i ranim početkom emfizema, nalaz arterijske prokrvljenosti prilično je upadljiv u donjim režnjevima, gde može doći do skoro potpunog gubitka vaskularnih šara. Drugi radiografski nalaz koji se vidi kod pacijenata sa emfizemom naziva se nalaz naglašene šare. U ovom nalazu, radiografija pokazuje naglašene plućne šare i može dati dokaz o plućnoj hipertenziji i cor pulmonale. Pacijenti s ovom vrstom nalaza često imaju klinički hronični bronhitis i fiziologiju tipa B, a njihovi radiografski snimci verovatno su povezani sa koegzistirajućim centrilobularnim emfizemom.⁵⁵

Tabela 1. Zlatni kriterijumi (GOLD) za stadijum HOBP-a

Stadijum	Simptomi	Spirometrija
Stadijum 0 (Rizičan)	Hronični kašalj, sputum	Normalan FEV1/FVC \geq 70% FEV1 \geq 80%
Stadijum 1 (Blago)	Sa ili bez kašlja, sputum, dispneja	FEV1/FVC $<$ 70% FEV1 \geq 80%
Stadijum 2 (Umereno)	Sa ili bez kašlja, sputum, dispneja	FEV1/FVC $<$ 70% 50% \geq FEV1 $<$ 80%
Stadijum 3 (Teško)	Sa ili bez kašlja, sputum, dispneja	FEV1/FVC $<$ 70% 30% \geq FEV1 $<$ 50%
Stadijum 4 (Veoma Teško)	Sa ili bez kašlja, sputum, dispneja	FEV1/FVC $<$ 70% FEV1 $<$ 30% ili FEV1 $<$ 50% + PaO ₂ \leq 60 ili PaCO ₂ \geq 50 mm Hg

Kompjuterska tomografija visoke rezolucije (HRCT) predstavlja validniju metodu snimanja za otkrivanje emfizema od radiografije grudnog koša. Međutim, pošto je skupa i retko menja plan lečenja, ona se ne smatra delom uobičajene dijagnostičke procene za ove pacijente. HRCT sa svojom visokom osetljivošću i specifičnošću ima veoma važnu dijagnostičku ulogu kod emfizema. Radiografski nalazi su korisni pomoćni nalazi ali imaju nisku specifičnost. HRCT u ranoj dijagnostici emfizema ima mnogo veću osetljivost od radiografije grudnog koša i sposobna je da razlikuje različite vrste emfizema i proceni njegovu težinu. Pored toga, nalaz i precizne karakteristike emfizema putem HRCT-a poželjne su za adekvatnu terapiju i praćenje, kao i za preoperativnu procenu emfizema i selekciju pacijenata za hirurško lečenje. HRCT pokazuje regionalnu procenu delova pluća koji su zahvaćeni emfizemom (vazdušni putevi, parenhim i vaskularizacija). Postoje određene veoma važne karakteristike emfizema koje mogu biti dobro dokumentovane putem HRCT-a. Mogu se izdiferencirati različite heterogene grupe HOBP-a i proceniti mogući rizik faktori a pacijenti se mogu lečiti na osnovu HRCT procene podtipova bolesti.⁵⁶

Najkorisniji fiziološki dodaci u proceni pacijenata sa HOBP-om su testovi plućne funkcije i analize gasova u arterijskoj krvi. Ispitivanja plućne funkcije pokazuju opstrukciju disanja, sa smanjenjem odnosa FVC, FEV1, FEV1/FVC i MMFR. FEV1 obično opada otprilike 20-30 ml godišnje sa godinama. Ovo smanjenje se ubrzava kod pušača i čini se da je povezano sa stepenom konzumiranja cigareta. Sa prestankom pušenja vraća se samo mala količina plućne funkcije, obično manja od 75 ml, ali brzina opadanja usporava na stopu sličnu onoj kod nepušača. Merenja plućnih volumena uglavnom ukazuju na zarobljavanje vazduha, uz porast RV. Kod pacijenata čija je plućna komplijansa povećana (kod pacijenata sa emfizemom) TLC je uglavnom povišen. FRC je povišen kao rezultat povećane komplijanse (smanjenog elasticiteta) u emfizemu ili nedovoljnog ekspiratornog vremena zbog značajne opstrukcije disanja. Da li je prisutan emfizem može se indirektno proceniti merenjem difuzionog kapaciteta ugljen-monoksida. Kod pacijenata sa emfizemom, kod kojih je uništena površina za razmenu gasova, difuzioni kapacitet obično je smanjen. Kod čiste bolesti disajnih puteva (hronični bronhitis bez emfizema), difuzioni kapacitet je uglavnom normalan. Rezultati analize gasova arterijske krvi u velikoj meri zavise od patofiziološkog tipa bolesti. U stvari, određivanje gasova u krvi je važan kriterijum za

razvrstavanje pacijenta u jednu od dve patofiziološke kategorije. Pacijenti sa patofiziologijom tipa A imaju normalan ili blago smanjen arterijski PO₂ i normalni ili blago smanjeni arterijski PCO₂. Pacijenti sa fiziologijom tipa B imaju upečatljivije nenormalne vrednosti gasova u krvi, često sa izraženom hipoksemijom kao i retencijom CO₂. Sa hroničnom povišenom PCO₂, bubrezi zadržavaju bikarbonat u pokušaju da nadoknade i vrate pH ka normalnom stanju. Kod akutnih pogoršanja HOBP-a, hipoksemija se često pogoršava i retencija CO₂ postaje izraženije tako da pH može da padne sa stabilnih kompenzovanih vrednosti.

1.2.1.6. Lečenje

Medikamentozno

Postoji nekoliko modaliteta tretmana, pojedinačno ili u kombinaciji, pacijenata sa HOBP-om. Iako je bronhokonstrikcija kod pacijenata sa HOBP-om znatno manja nego kod pacijenata sa bronhijalnom astmom, bronhodilatatori ostaju važan deo lečenja mnogih pacijenata sa HOBP-om. Uključujući simpatomimetička sredstva (beta2adrenergici), antiholinergičke lekove i metilksantine. Inhalacijski beta2 agonisti kratkog delovanja (npr.albuterol), kratko delujuća antiholinergička sredstva (npr.ipratropium) ili oboje se najčešće koriste prema potrebi pacijenata sa blagom bolešću koji zahtevaju samo neredovnu terapiju. Za pacijente sa težom bolešću koji zahtevaju redovnu terapiju bilo agonistom dugog delovanja beta2 agonist(npr. salmeterol, formoterol, arformoterol), antiholinergičko sredstvo dugog delovanja (npr.tiotropijum), ili oboje se obično koriste, iako je alternativa redovnaupotreba sredstava kratkog dejstva. Metilksantinski teofilin je druga opcija, ali mogućnost za sistemske neželjene efekte često ga prebacuje na sporedni kolosek u poređenju sa inhalatornim bronhodilatatorima. Primena kortikosteroida kod pacijenata sa HOBP-om se koristi i zavisi od kliničkog iskustva. Davanje sistemskih kortikosteroida u trajanju od 10 do 14 dana se često primenjuje u vreme akutne egzacerbacije, a većina studija sugerise korist u poboljšanju plućne funkcije i smanjene neuspehe u lečenju. Sa druge strane, samo mali broj pacijenata sa hroničnom, stabilnom, ali teškom bolešću pokazuje poboljšanu plućnu funkciju nakon režima oralnih kortikosteroida. Inhalirani kortikosteroidi imaju malu korist u lečenju akutnih pogoršanja HOBP-a. Međutim, sve se češće koriste kod pacijenata sa umerenim do teškim HOBP-om koji imaju česta pogoršanja, jer neki radovi ukazuju da inhalirani kortikosteroidi mogu umanjiti učestalost ili težinu pogoršanja. Pacijenti sa HOBP-om koji imaju akutnu infekciju respiratornog trakta ili pacijenti sa pogoršanjem svoje bolesti bez jasnog razloga često se leče antibioticima. Primarna korist od antibiotika je lečenje bakterijskih infekcija, međutim, bakterijski uzrok je teško dokumentovati sa sigurnošću, a smatra se da mnoga pogoršanja mogu biti neinfektivna ili pokrenuta virusnim respiratornim infekcijama.⁵⁷⁵⁸⁵⁹

U praksi se pacijenti često leče antibioticima kada se primeti promena u količini, boji i/ili karakteru ispljuvka bez obzira da li je prisutna bakterijska infekcija. Među potencijalnim bakterijskim patogenima najčešće se nalaze Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae i Moraxella catarrhalis. Kao rezultat, izbor antibiotika treba osigurati pokrivanje ovih organizama. Važan dodatak terapiji je davanje dopunskog O₂ pacijentima sa značajnom hipoksemijom (arterijski PO₂ 55 mmHg ili manje). Srećom, PO₂ hipoksemičnih bolesnika sa HOBP-om, obično prilično dobro reaguje na čak i relativno male količine dopunskog O₂ (raspon 24% -28% O₂). Niska količina O₂ (1-2 l/min), koju dajemo na nazalni kateter, je dobro podnošljiva metoda za postizanje ovih koncentracija O₂. Kiseonik je posebno važan kod pacijenata sa plućnom hipertenzijom i kod onih sa sekundarnom policitemijom, jer je svaka od ovih komplikacija

uglavnom uzrokovana hipoksemijom i reaguje na lečenje. Dokazi sugerišu da se dugoročno preživljavanje hipoksemičnih bolesnika sa HOBP-om može poboljšati hroničnom primenom dopunskog O₂. Primena dopunskog O₂ jedini je oblik današnje terapije koji može promeniti istoriju i poboljšati dugoročni opstanak ovih pacijenata. Cilj terapije O₂ je prebacivanje PO₂ u raspon u kojem je hemoglobin gotovo potpuno zasićen (PO₂ veći od 60-65 mmHg). U idealnom slučaju trebalo bi da bude dobro zasićenje O₂, da se održava neprekidno, tokom dana i noći. Kod nekih pacijenata sa HOBP-om koji tokom dana nisu značajno hipoksemični, može se javiti značajan pad zasićenja PO₂ i O₂ noću. Kod ovih pacijenata noćni O₂ teoretski može biti od koristi. Neinvazivna ventilacija pozitivnim pritiskom (Mehanička ventilacija primenjena preko maske za lice) je indicirana za pacijente sa respiratornim zastojem povezanim sa egzarcerbacijom bolesti.

Kod pacijenata kod kojih sekret u disajnim putevima izaziva značajne simptome, fizioterapija i posturalna drenaža ponekad se koriste da bi se mobilisala i očistila sekrecija. U ovim tehnikama se primenjuje perkusija na grudnom košu za pokretanje sekreta i izazivanje kašlja, praćene su promenama položaja da bi se i gravitacijom pomoglo u dreniranju sekreta.

U maloj podgrupi pacijenata sa HOBP-om koji imaju deficit alfa1-antitripsina, terapija je dostupna u obliku intravenskog alfa1-antitripsina, koncentrata pripremljenog iz sakupljene ljudske plazme. Obrazloženje ove terapije je zamena neodgovarajućeg inhibitora proteaze i pokušaj inhibicije ili sprečavanja proteolitičkog uništavanja alveolarnog tkiva. Iako se pokazalo da intravenske infuzije alfa1-antitripsina povećavaju koncentraciju ove antiproteaze u alveolarnom epitelijском omotaču, da li ova terapija sprečava ubrzani pad plućne funkcije nije definitivno poznato.

Kod pacijenata sa narušenom tolerancijom napora sekundarno od HOBP-a, program rehabilitacije koji je fokusiran na obrazovanje i režim vežbanja često je povoljan. Većina pacijenata koji učestvuju u takvom programu izveštavaju o poboljšanom osećaju blagostanja, dok istovremeno osećaju poboljšanje tolerancije na napor.

Treba održavati plućnu rehabilitaciju za pacijente koji ostaju ograničeni u svakodnevnim aktivnostima. Uspešni programi su multidimenzionalni i uključuju kardiovaskularne vežbe, vežbanje disajnih mišića, nutritivnu podršku, uputstva o optimalnoj upotrebi i inhalatornoj tehnici i edukaciju o bolesti i njenom tretmanu. Rehabilitacija ne menja ograničenje u protoku vazduha, ali pokazalo se da povećava sposobnost vežbanja i kvalitet života i smanjuje hospitalizacije.

Edukacija pacijenta o tome i pružanje pomoći bolesniku radi prestanka pušenja apsolutno su glavni delovi svakog sveobuhvatnog terapijskog programa. Farmakološka pomoć za ublažavanje efekata povlačenja nikotina, korišćenjem nikotinske supstitucione terapije, bupropiona ili vareniklina, često je dragocena komponenta u prestanku pušenja. Vakcinacija protiv gripa i pneumokoka je indikovana za sve pacijente kao preventivna strategija i kao sastavni deo celokupnog terapijskog režima.⁶⁰⁶¹⁶²

Simptomi koji se mogu pripisati HOBP-u postaju vidljivi tek nakon dužeg perioda vremena sa progresivnim gubitkom plućne funkcije ili nakon što ih akutna egzarcerbacija razotkrije. To je zbog ogromne fiziološke rezerve respiratornog sistem. U cilju rane identifikacije obolelih osoba, Nacionalni program zdravstvenog obrazovanja plućnih bolesnika preporučuje spirometriju svim trenutnim ili bivšim pušačima starijim od 45 godina ili onima koji imaju hronični kašalj, dispneju ili piskanje u grudima (wheezing). Infekcija virusom humane imunodeficijencije (HIV) ubrzava razvoj emfizema kod pacijenata koji su takođe pušači. Kod pojedinaca koji imaju preuranjeni početak HOBP-a trebalo bi razmotriti testiranje na HIV.

Deficit alfa1-antitripsina, je nasledna bolest, a predstavlja otprilike 1% slučajeva HOBP-a. Testiranje treba da se izvrši kod mladih osoba sa emfizemom, kod onih sa HOBP-om bez prepoznatljivih faktora rizika i braće i sestara kod osobe koja ima efekte preuranjenog početka bolesti.

1.3. EVALUACIJA I PRIPREMA PACIJENATA ZA HIRURŠKI TRETMAN

BULEKTOMIJA

Među svim postupcima koji su ikada promovisani za hirurško lečenje hronične opstruktivne bolesti pluća, prvasmisljena, trajna procedura koja je izdržala test vremena je „bulektomija“, u kojoj se distendirani vazdušni prostori resekiraju kako bi se omogućila ponovna ekspanzija pritisnutog, ali potencijalno funkcionalnog susednog plućnog tkiva. Dugogodišnja korist ove procedure je dokaz da se bulektomijazasniva na zdravim fiziološkim principima.

Selekcija pacijenta za bulectomiju može biti problematičnajer nije uvek jasno da li je samokompresija etiologija dispneje. Iako do dispnejemože doći usled bulozne kompresije, može se desiti, da postoji i parenhimska bolest koja je u nekom drugom delu pluća. Zato i postoji mogućnost da proceduranema značajan uticaj na plućnu funkciju, ali se pacijent izlažehirurškim rizicima. Faktori koji supovezani sa lošijim rezultatima uključuju homogeno prisustvoemfizema u preostalom pluću, džinovske bulezauzimaju manje od trećine hemitoraksa i višestrukemale bule. Preoperativna evaluacija treba da obuhvatifizički pregled, detaljnu istoriju bolesti uključujući i definicijutrenutnog nivoa invalidnosti, kompjutersku tomografiju (CT), celokupnotestiranje plućnih funkcija uključujući i gasove arterijske krvi, ventilaciono-perfuziono skeniranje i 6-minutni hod. Treba uraditi preoperativni ehokardiogram uključujući i procenuplućne hipertenzije.

Tabela 2. Indikacije i odluke za operaciju pacijenata sa komplikacijom bula

<i>Indikacije</i>	<i>Odluka za hirurški pristup</i>
Pneumothorax (prva epizoda ili recidiv)	Dalja funkcionalna slabost već ugroženog pacijenta Produženo vazdušno curenje Visoka učestalost recidiva(>50%)
Infekcija bule/empijem	Neodgovarajući odgovor na medikalni tretman
Hemoptizije	Lečenje značajnih hemoptizija
Bol u grudima	Bol je jasno povezana sa zarobljavanjem vazduha usled hiperventilacije
Tretman plućnog karcinoma	Dokazan ili visoko suspektna maligna lezija

Preoperativna evaluacija i procena može biti veoma ograničena kod pacijenata koji boluju od bulozne bolesti pluća ili spontanog pneumotoraksa. Ukoliko je pacijent mlađi od 30 godina, nepušač i bez dijagnostikovanog karcinoma, sarkoma ili imunodeficijencije, normalan nalaz pluća na rendgenu grudnog koša je dovoljan. Međutim, ako je pacijent stariji ili ima značajnu anamnezu pušenja, trebalo bi uraditi CT pregled grudnog koša da se isključi mogući okultni karcinom ili bula. Pacijenti sa dokazom intersticijske bolesti pluća ili upalnim procesom u plućima takođe moraju biti podvrgnuti CT pregledu. Pacijenti kojima je oslabljena imunost (imunosupresivnim lekovima ili HIV infekcijom) ili za koje postoji velika sumnja na pneumoniju

ili neku drugu zaraznu bolest, treba ispitati i lečiti pre operativne procedure. Pacijentkinje sa recidivantnim pneumotorakom treba evaluirati u smislu vremena njihovog menstrualnog ciklusa kako bi se isključila mogućnost katamenijalnog pneumotoraksa. Da bi operacija bila uspešna, atelektatičko pluće mora biti u mogućnosti da se proširi i povrati funkciju nakon resekcije bule ili bulozne bolesti. Pacijenti koji imaju jednu gigantsku bulu sa relativno normalnim, mada atelektatičnim plućima ispod bule, idealni su kandidati za bulektomiju. Nažalost, većina pacijenata sa buloznom bolešću pluća ima različit stepen osnovnog emfizema i kompromitovanog plućnog parenhima. Radiografsko i funkcionalno ispitivanje koristi se zbog procene komprimovanog plućnog tkiva a radi izbora pogodnih kandidata za bulektomiju.⁶³

CT angiogram može olakšati procenu vaskularizacije i plućnog parenhima koji su očuvani, ali komprimovani. Kvantitativno određivanje ventilacije/perfuzije treba uraditi radi određivanja hipoperfuzije i protoka u ciljnim područjima bulektomije a prema relativno očuvanom i komprimovanom plućnom tkivu. Pacijenti bez dokaza o očuvanom plućnom tkivu, takozvana nestajuća pluća (vanishing lung), nisu kandidati za bulektomiju. Pacijenti koji vežbanjem prebrode hiperkapniju i hipoksiju uglavnom imaju manju korist od operacije.⁶⁴

Međutim, definitivni rezultati najbolje se mogu predvideti analizom anatomskog nalaza, mada čak i idealan anatomski nalaz može imati vrlo nizak forsirani ekspiratorni volumen u 1 sekundi (FEV1) (<20%). Difuzioni kapacitet pluća za ugljen monoksid (DLCO) je znak očuvanosti nebuloznog plućnog tkiva, a pacijenti sa očuvanim DLCO imaju bolje rezultate nakon operacije.⁶⁵

Tabela 3. Osnovne i Potencijalne indikacije za bulektomiju kod dispnoičnog pacijenta sa ili bez difuznim emfizemom

<i>Osnovne indikacije</i>	<i>Potencijalne</i>
Ekspanzija prethodno kolabiranog pluća	Povećanje vitalnog kapaciteta I forsiranog ekspiratornog volumena u 1 sekundi Poboljšanje u gasnoj razmeni (viši ventilaciono—perfuzioni odnos i arterijski PO ₂)
Hemodinamsko poboljšanje	Povećanje srčanog outputa; Bolja tolerancija napora
Obnavljanje normalne zakrivljenosti dijafragme	Poboljšanje u dijafragmalnoj kontraktilnosti i funkciji dijafragme
Obnavljanje elasticiteta i smanjenje otpora vazdušnog protoka	Bula povećava gubitak elasticiteta u emfizematoznom pluću Gubitak elastične osnove uzrokuje tešku obstrukciju vazdušnih puteva
Otklanjanje polja mrtvog prostora ventilacije	Redukcija u volumenu uništene ventilacije Smanjenje disajnog rada

Kompletna testiranja u toku kardiopulmonalnih vežbi i prelazak razdaljine 6-minutnim hodom mogu pomoći u proceni preoperativne rezerve pacijenta i operativnog rizika. Pacijenti koji se planiraju za operaciju trebalo bi da se podvrgnu plućnoj rehabilitaciji, posvetiti vreme na učenje kašlju, dubokom disanju. Pored toga, trebalo bi preduzeti sve mere da se pacijent ubedi da prestane da puši.

Pre operacije, treba uraditi bronhoskopiju da bi se isključila opstruktivna lezija bronha. Takođe se mora lekovima tretirati i sprečiti opstrukcija disajnih puteva i bronhospazam kao i bilo koja plućna infekcija. Ako je moguće, treba prekinuti terapiju kortikosteroidima, jer je gotovo uvek povezano sa lošim zarastanjem, produženim curenjem vazduha i povećanim šansama za postoperativnu infekciju. Profilaksa protiv duboke venske tromboze subkutanom heparinom u malim dozama (5000 IU dva puta dnevno) može započeti na dan operacije.

Tabela 4. Selekcija pacijenata za hirurgiju

<i>Polje istraživanja</i>	<i>Tehnike</i>	<i>Pogodan za hirurgiju</i>	<i>Nije pogodan za hirurgiju</i>
Anatomija bule	Standardna radiografija, CT	Velika (više od pola hemitoraksa) lokalizovana unilateralna bula Uvećanje tokom vremena	Multiple, male bilateralne bule Bez uvećanja tokom vremena
Funkcija bule	[V ventilaciono]/[Q perfuzioni] sken, pletizmografija	Neventilisana, neperfuzionarna bula	Ventilisana i perfuzionarna bula
Kompresioni Index	Standardna radiografija, CT angiografija	Visok index ($\geq 3/6$)	Nizak index ($< 3/6$)
Stanje komprimovanog pluća	Angiografija, [V ventilaciono]/[Q perfuzioni] sken, CT	Dobro kapilarno punjenje Dobro ispiranje ksenona	Slabo kapilarno punjenje Retencija ksenona
Težina emfizema	CT, testovi disajne funkcije, testovi napora	Minimalni ili bez HOBP	Težak HOBP Respiratorna slabost
Medicinski status	Klinička ispitivanja, EKG, ehokardiografija, nutricionalna evaluacija	Mladje godine Normalno srce Bez komorbiditeta Bez gubitka u težini	Starije godine Cor pulmonale Signifikantni komorbiditeti Signifikantan gubitak težine

HIRURŠKA REDUKCIJA VOLUMENA PLUĆA (LVRS)

Pneumektomija ili neanatomska resekcija emfizemskog pluća torakotomijom, kreirana je i testirana od strane Otto Brantigana pedesetih godina prošlog veka u cilju palijacije hronične dispneje. Četrdeset godina nakon toga usavršena je od strane Joel Coopera, kao parcijalna pneumektomija ili bilateralna neanatomska staplerska resekcija pluća.

Operacija redukcije volumena pluća (LVRS), nosi značajne rizike od komplikacija i smrtnosti.^{66,67} Procesom evaluacije i medikamentozne pripreme potencijalnih kandidata za LVRS mogu se minimalizovati ti rizici i veoma su važni za uspeh LVRS-a. Osnovni cilj same evaluacije je identifikovati pacijente koji će imati povoljan odgovor na operaciju, a zatim ih pripremiti da dostignu zadovoljavajući opšti status uz pomoć programa plućne rehabilitacije i optimizovanjem medikamentoznog tretmana.⁶⁸

Sam proces pregleda, evaluacije i medikamentozne pripreme koji se preporučuju kandidatima za LVRS zasnivaju se na vodičima i preporukama koji se koriste u Nacionalnom Trajalu za lečenje emfizema (NETT).⁶⁹

NETT-ovi kriterijumi za izbor, tako su dizajnirani, da omogućavaju izbor pacijenata sa teškim bilateralnim emfizemom za hirurški tretman ali bez komorbiditeta koji bi sprečili operaciju. NETT je retrospektivno, identifikovao četiri podgrupe pacijenata sa različitim rizikom i koristima nakon LVRS-a. Jedna podgrupa je imala veći rizik od smrtnosti nakon LVRS-a u poređenju sa medikamentoznim lečenjem i male šanse za korist od LVRS-a; pacijenti iz ove podgrupa nisu kandidati za LVRS. Pacijenti u preostale tri podgrupe koje je NETT identifikovao da imaju korist od LVRS-a, imaju poboljšanje u najmanje jednoj kategoriji konačnog ishoda lečenja (preživljavanje, toleranciju napora ili kvalitet života) nakon LVRS-a u poređenju sa medikamentoznim tretmanom i kandidati su za LVRS. Odluka da se lečenje nastavi LVRS-om zasniva se na pažljivom vaganju pojedinačnih rizika, koristi, zahteva i sveobuhvatnih razgovora između pacijenata, članova porodice i pružalaca zdravstvene usluge.

Tabela 5. Rezultati NETT-a (National Emphysema Treatment Trial) u odnosu na grupe

Karakteristike	grupa 1	grupa 2	grupa 3	grupa 4
Vrsta bolesti	Apikalna	Apikalna	Bazalna	Bazalna
Tolerancija na vežbe	niska	visoka	niska	visoka
Smrtnost	Niža u hirurškoj grupi	Nema razlike između grupa	Nema razlike između grupa	Viša u hirurškoj grupi
Fizičke performanse nakon 24 meseca	Bolje u hirurškoj grupi	Bolje u hirurškoj grupi	Nema razlike između grupa	Nema razlike između grupa
Kvalitet života	Bolji u hirurškoj grupi	Bolji u hirurškoj grupi	Bolji u hirurškoj grupi	Nema razlike između grupa

Skrining i Evaluacija (Procena)

Kriterijumi za razlikovanje dobrih i loših kandidata za LVRS prikazani su u Tabeli, a postupci skrininga i evaluacije navedeni su u Tabeli 2. Ovaj početni skrining uključuje važne anamnestičke informacije i osnovna ispitivanja. Proces skrininga je samo prvi korak u postupku izbora ali kojim se mogu i eliminisati pacijenti kao potencijalni kandidati.

Tokom procesa skrininga utvrđuje se nalaz emfizema: kliničkim ispitivanjem, radiološkom pretragom, ispitivanjem plućnih funkcija i vrši se eliminisanje pacijenata koji imaju neprihvatljivi operativni rizik. Prethodna sternotomija ili lobektomija smatraju se kao kriterijumi za isključenje jer mogu značajno povećati rizik od pleuralnih adhezija i postoperativnog curenja vazduha. Ekstenzivne adhezije povezane su sa malim poboljšanjem nakon LVRS-a, a vazdušno curenje (air-leak) je glavni faktor postoperativnog morbiditeta.

Tabela 6. Komponente skrining i evaluacionog procesa kandidata za LVRS

Faza I: Skrining
Anamneza, fizikalni nalaz, radiografija grudnog koša i osnovne laboratorijske analize
Alfa 1-antitripsin testiranje
HRCT
Ispitivanje disajne funkcije: spirometrija(pre- i post-bronhodilatorna), plućni volumeni(body pletizmografija), difuzioni kapacitet ugljen-monoksida
Faza II: Formalna evaluacija-postrehabilitacija
Ispitivanje dispneje - Modified Medical Research Council scale
Arterijske gasne analize - 10 min na sobnom vazduhu
Kardiopulmonalni test napora
Saturacija kiseonikom i šestominutni hod
BODE skor
Nuklearno kvantitativno-perfuzijsko skeniranje pluća
Kardiološka procena: ehokardiogram, dobutamine-radionuclide cardiac scan
Procena od strane medicinskog tima koji uključuje pulmologe, hirurge, sestre i osoblje za rehabilitaciju

Medicinske kontraindikacije uključuju i bilo koja stanja koja povećavaju perioperativni rizik ili prognoziraju kratak životni vek usled nekih neemfizemskih bolesti. Podaci o rekurentnim bronhijalnim infekcijama sa klinički značajnom dnevnom proizvodnjom sputuma i/ili klinički značajne bronhiektazije su takođe kontraindikacija. Infarkt miokarda u prethodnih 6 meseci sa ejakcionom frakcijom manjom od 45%, kongestivna srčana slobost sa ejakcionom frakcijom manjom od 45% ili nekontrolisana hipertenzija (sistolna > 200 mm Hg ili dijastolna > 100 mm Hg) su kontraindikacija za LVRS. Dijagnoza ozbiljnih pleuralnih ili intersticijskih bolesti pluća takođe isključuju LVRS.

Aktivno ili nedavno pušenje povećava perioperativne rizike međutim povećava i šanse za postoperativni nastavak pušenja.⁷⁰ Obzirom da pušenje dovodi do bržeg pogoršanja plućnih funkcija, pušenje nakon LVRS će verovatno dovesti i do bržeg gubitka bilo kakvih funkcionalnih poboljšanja. Kandidati za LVRS trebali bi biti nepušači duže od 4 meseca. Uslov od 4 meseca

ukazuje da su svi kandidati dužni da završe 6-10 nedelja plućne rehabilitacije i da tokom ovog perioda ne smeju pušiti. Kombinovano trajanje apstinencije je najmanje 6 meseci a može se zahtevati dokumentacija o pušačkom statusu, sa nivoom kotinina u plazmi ili arterijskim karboksihemoglobinom.⁷¹

Povišeni indeks telesne mase (Body Mass Indeks) može ograničavati plućnu funkciju i povećati postoperativne respiratorne komplikacije, tako da pacijenti moraju biti na ili ispod gornje granice prihvatljivog BMI pre operacije. NETT zahteva BMI ispod 31.1 kg/m² za muške pacijente i manje od 32.3 kg/m² za ženske.

Procesom skrininga pokušava se proceniti težina funkcionalnog ograničenja, težina ograničenog vazdušnog protoka i stepen zarobljavanja vazduha. Kao merilo funkcionalnog ograničenja, NETT zahteva post-rehabilitacioni šesto-minutni hod na udaljenost preko 140 m. Pacijenti sa težim ograničenjima suočavaju se sa većim operativnim rizicima. Testovi plućne funkcije, uključujući pre- i post-bronhodilatatornu spirometriju, plućni volumeni mereni telesnom pletizmografijom i difuzioni kapacitet ugljen-monoksida, moraju ispunjavati kriterijume koji definišu težinu opstrukcije vazdušnog protoka i hiperinflaciju. Prema NETT-u, preoperativne vrednosti totalnog kapaciteta pluća i rezidualnog volumen nisu bile predvidivi faktor za ishod lečenja.

NETT opisuje dva tipa distribucije emfizema, koji su vidljivi na kompjuterizovanoj tomografiji visoke rezolucije (HRCT), koji su značajni za ishod nakon LVRS-a. Procena heterogenosti emfizema je veoma važna. NETT je utvrdio da post-rehabilitacioni post-bronhodilatatorni FEV1 \leq 20% predviđenog i neheterogeni emfizem (na HRCT-u) ili DLCO \leq 20% predviđenog definiše podgrupu sa visokim rizikom od smrtnosti nakon LVRS (16% smrtnost do 30-dana) uz veoma malu korist operacije. Procenom kraniokaudalne raspodele emfizema u kombinaciji sa tolerancijom napora nakon rehabilitacije, takođe se može predvideti ishod LVRS-a; pacijenti sa emfizemom koji preovlađuje u gornjem reznju i post-rehabilitacijskom visokom tolerancijom napora imaju višu smrtnost nakon LVRS nego oni koji su lečeni samo medikamentoznom terapijom. Mnogi LVRS centri koriste nuklearno kvantitativno perfuzijsko skeniranje pluća, pored HRCT-a, u utvrđivanju heterogenosti emfizema.

Skrining ispitivanjem trebalo bi da se utvrdi nedostatak alfa1-antitripsina. Iako manjak alfa1-antitripsina nije apsolutna kontraindikacija za LVRS, podaci NETT-a sugerišu da pacijenti s nedostatkom ovog enzima, posebno pacijenti s bazalno dominantnim emfizemom, imaju veoma ograničenu korist od LVRS-a.⁷²

Ukoliko se učinjenim ispitivanjima sugeriše da pacijent može biti potencijalni hirurški kandidat, potrebno je dodatno testiranje. Ukoliko potreba za kiseonikom u mirovanju ili tokom pregleda prelazi 6 l/min da bi se saturacija održala na 90% ili više, smatra se kontraindikacijom za LVRS. Procena kardiološkog statusa uključuje ehokardiogram i dobutaminske testove. Ako se proceni da je gornji sistolni pritisak plućne arterije (Ppa) na ehokardiogramu 45 mmHg ili veći, potrebna je kateterizacija desnog srca da bi se isključila značajna plućna hipertenzija. Kardiološka evaluacija za LVRS treba da se sprovede ukoliko kardiološki testovi ukažu na bolest koronarne arterije ili ventrikularnu disfunkciju, ako je ejekciona frakcija manja od 45%, ili ako se u toku evaluacije otkriju značajne aritmije ili ektopija.

NETT koristi Upitnik o kratkom dahu kao merilo za dispneju.⁷³ Iako se ne koristi za selekciju pacijenata, poboljšanje dispneje je jedan od glavnih ciljeva LVRS-a i važan kriterijum koji treba uzeti u obzir. Najviše se koristi modifikovana skala dispneje (MMRC) za procenu nivoa dispneje.⁷⁴

Tabela7. Modifikovana skala dispneje (MMRC)

MODIFIED MEDICAL RESEARCH COUNCIL DYSPNEA SCALE
Gradus I: Zadihanost pri napornom vežbanju
Gradus II: Zadihanost i kratak dah prilikom brzog hoda na istom nivou ili hodanju na blagoj uzbrdici
Gradus III: Na ravnom terenu, hoda sporije od ljudi iste starosti zbog zadihanosti ili mora zastati za udah kad hoda vlastitim tempom na ravnom terenu
Gradus IV: Zaustavlja se za udah nakon hodanja oko 100 metara ili nakon nekoliko minuta na ravnom terenu.
Gradus V: Previše bez daha da napusti kuću, ili bez daha kad se oblači ili svlači

BODE indeks [indeks telesne mase, opstrukcija vazdušnog protoka, dispneja i kapacitet vežbi] ili višedimenzionalni sistem gradacije težine hronične opstruktivne bolesti pluća (HOBP) opisali su Celli i sar.⁷⁵ On procenjuje rizik od smrtnosti na osnovu indeksa telesne mase, opstrukcije vazduha (FEV1), dispneje (pomoću modifikovane skale za dispneju) i napora (merenog šesto-minutnog hoda). Utvrđeno je da je bolji u predviđanju rizika od smrti od samog FEV1 i ima potencijalnu vrednost u proceni i praćenju pacijenata sa LVRS-om.⁷⁶⁷⁷

Medikamentozna priprema

Ako evaluacija sugeriše da pacijent može biti potencijalni kandidat za LVRS, pacijent mora završiti preoperativni program plućne rehabilitacije u trajanju od 6-10 nedelja. Postoji značajno poboljšanje u kapacitetu vežbi, dispneje i kvalitetu života povezanog sa zdravljem nakon plućne rehabilitacije.⁷⁸ Optimizacijom preoperativnih fizičkih i emocionalnih funkcija, plućna rehabilitacija pomaže u odabiru odgovarajućih pacijenata za operaciju. Prema nalazu NETT-a otprilike 10% pacijenata se tokom rehabilitacionog programa nedovoljno poboljšalo i nisu adekvatni da prihvate hirurški rizik. Tokom rehabilitacije, drugi pacijenti koji su se u početku činili pogodnim za operaciju bili su previše bolesni ili krhki da bi mogli da prođu proceduru. Program plućne rehabilitacije treba da sadrži 16 do 20 sesija, od kojih svaka traje najmanje 2 sata i uključuje komponente obrazovanja i vežbi. Program mora biti u skladu sa planom nege koji je izradio i uredio lekar, sproveden i nadgledan od strane centra u kome se operacija odvija.

Tokom programa plućne rehabilitacije treba uložiti sve napore da se maksimalizuje medikamentozna terapija. Dostupno je nekoliko vodiča, uključujući one od Globalne inicijative za hroničnu opstruktivnu bolest pluća i Američkog torakalnog društva i Evropskog respiratornog društva.⁷⁹⁸⁰ Svi vodiči naglašavaju važnost korišćenja i potencijalnog kombinovanja bronhodilatatorne terapije, po mogućnosti inhalacione bronhodilatatore dugog delovanja. Nedavni podaci ukazuju na to da kombinovanje inhaliranog tiotropijuma sa inhaliranim salmeterolom/flutikazonom može biti efikasan i dobro prihvaćen režim za uznapredovali HOBP.⁸¹

Sistemske kortikosteroide pre operacije treba ukloniti ili smanjiti na najmanju moguću tolerisanu dozu. Redovna sistemska terapija kortikosteroidima se široko koristi u uznapredovalom HOBP-u, iako podaci sugerišu da je njegova jedina uloga u terapiji kratkog kursa tokom egzacerbacija.⁸² Istraživanja NETT-a ukazuju da sistemske upotrebe kortikosteroida

povećavaju postoperativni kardiovaskularni morbiditet (1). Zato pacijenti trebaju biti klinički stabilni sa 20 mg prednizona (ili nekog ekvivalenta) ili sa manjim dnevnim dozama, kako bi se razmatrali za LVRS.

Eliminisanjem pacijenata iz razmatranja za LVRS, sa značajnim hroničnim bronhitisom, astmatičnim ili bronhiektatičkim komponentama, i učestalost akutnih egzacerbacija pre i posle hirurške terapije treba biti smanjena. Međutim, rizik od pogoršanja kod pacijenata sa HOBP-om raste sa FEV1 manjim od 50%, što je prag koji svi potencijalni kandidati za LVRS moraju da ispune.⁸³ Prema NETT-u preko 24% pacijenata hospitalizovano je ili su primljeni u hitnu službu zbog pogoršanja HOBP-a i za 19.2% je bila potrebna hospitalizacija u toku ispitivanja.⁸⁴ Svako pogoršanje tokom evaluacije za LVRS treba tretirati agresivno, a operativni zahvat treba odložiti najmanje 4-6 nedelja nakon rešavanja pogoršanja kako bi se omogućila stabilizacija.

Pacijente treba edukovati pre operacije o postoperativnom toku, uključujući pitanja postoperativnog bola, režimu kontrole bola, potrebu za ranom mobilizacijom i važnostima postoperativne rehabilitacije. Potrebe za kiseonikom mogu se prolazno povećati nakon LVRS-a, a pacijenti moraju shvatiti da to ne predstavlja hirurški neuspeh. Po završetku plućne rehabilitacije, postrehabilitacioni šestominutni hod na udaljenost mora biti veći od 140 m, a pacijenti moraju biti u stanju da izvrše neopterećeno 3 minutno pedaliranje u testiranju tolerancije na napor. NETT je definisao važnost preoperativnog, simptom-limitiranog testiranja maksimalne kardiopulmonalne vežbe u procesu donošenja odluka za LVRS. Kapacitet vežbi se meri rastućim, maksimalnim, simptom-limitiranim vežbanjem na cikličnom ergometru koristeći 5 ili 10 W/min rampu sa 30% kiseonika nakon 3 minute neopterećenog pedaliranja. NETT je definisao pacijente sa malim kapacitetom vežbi kao one čiji maksimalni kapacitet vežbi nakon rehabilitacije nije veći od 25 W za žene i ne veći od 40 W za muškarce (maksimalno radno opterećenje na ili ispod 40-tog procenta specifičnog za pol). Visok kapacitet vežbi definisan je kao maksimalno radno opterećenje iznad ovog praga. Kombinovanje rezultata HRCT i kardiopulmonalnih vežbi na postrehabilitaciji omogućava kategorisanje potencijalnih kandidata u podgrupe.

Pacijenti sa promenama u gornjem režnju i niskim kapacitetom vežbi lečeni LVRS-om imaju niži mortalitet, veću toleranciju napora i veće poboljšanje simptoma u poređenju sa onima koji su lečeni medikamentoznom terapijom. Pacijenti sa promenama u gornjem režnju i visokim kapacitetom vežbi imaju sličan mortalitet, ali veći kapacitet vežbi i veće poboljšanje simptoma u poređenju s onima koji se leče medikamentozno.

Pacijenti sa promenama koje nisu u gornjem režnju i niskim kapacitetom vežbi koji su lečeni LVRS-om imaju sličnu smrtnost kao i medikamentozno lečeni pacijenti i sličan kapacitet vežbi, ali oni posle LVRS-a imaju veću verovatnoću da će imati manje simptoma u prve 1-2 godine nakon operacije u poređenju sa onima koji su lečeni medikamentozno. LVRS za pacijente u sve tri ove grupe je povoljan; međutim, dugoročno praćenje NETT-a je otkrilo da je poboljšanje kvaliteta života u grupi koja nije sa promenama u gornjem režnju opada za 3 godine.⁸⁵ NETT je takođe otkrio da je usamljeni prediktor za povećanu operativnu smrtnost nakon LVRS-a, prisustvo emfizema koji nije u gornjim režnjevima. Većina LVRS centara ima tendenciju da nudi LVRS samo pacijentima kojima emfizem prevladava u gornjim režnjevima.

Čak iako je pacijent uspešno završio plućnu rehabilitaciju i ispunjava sve kriterijume za izbor, konačna odluka koja se tiče LVRS-a zahteva razmatranje između celog tima LVRS-a, pacijenta i članova porodice. Ako se donese odluka o LVRS-u, nekoliko terapijskih intervencija može umanjiti postoperativni morbiditet. Prekid inhalacionih kortikosteroida perioperativno je korisno, jer rezultati NETT-a pokazuju da preoperativna upotreba inhalacionih, ali ne i oralnih kortikosteroida povećava postoperativno curenje vazduha.⁸⁶ Perioperativno pokrivanje

kortikosteroidima može biti potrebno jedino pacijentima koji hronično primaju sistemske kortikosteroide. Obzirom da je učestalost postoperativnih srčanih aritmija 23.5% (sa 8.6% koji zahtevaju tretman), srčani monitoring u početnom postoperativnom periodu je obavezan. Upotreba profilaktičke farmakološke prevencije za perioperativne srčane aritmije još uvek nije dovoljno proučena. Ako postoji sumnja na latentnu ili okultnu ishemijsku bolest srca, treba pažljivo uraditi stres test a ukoliko je potrebno i koronarnu angiografiju, zbog visoke učestalosti bolesti koronarnih arterija kod pacijenata sa HOBP-om.

Iako je NETT pokazao da odabranim pacijentima LVRS pruža prednosti nad medikamentoznim lečenjem, LVRS nosi značajne potencijalne rizike i, čak i uz NETT preporuke i vodiče, ne postoje garancije uspešnog rezultata. Pažljivi postupak evaluacije i maksimalizacija opšteg stanja pacijenta pre operacije, trebalo bi da pomogne u smanjenju postoperativnih komplikacija i poboljša šanse za dugoročnu korist.

Hirurško uklanjanje hiperinflamiranog i emfizematoznog plućnog tkiva izazvaće mehaničko istežanje preostalog pluća. Smatra se da će nepromenjeni zid grudnog koša, koji sada deluje na manjim plućima, delimično obnoviti elastičnu osnovu, dok će se ekspiratorni protok u bilo kom zadatom volumenu pluća povećati zbog povećanog istežanja disajnih puteva i njihovog odloženog zatvaranja. Smanjena kompresija i poboljšani ekspiratorni protok mogu dovesti do poboljšanja konfiguracije i mehanike zida grudnog koša i dijafragme, do smanjenja dinamičke hiperinflacije i disajnog rada, kao i boljeg rada srca.

TRANSPLANTACIJA PLUĆA

Od kako je prva ljudska transplantacija pluća sa uspešnim dugogodišnjim preživljavanjem, učinjena od strane tima Univerziteta u Torontu 1983. godine, tehnički aspekti ovog postupka su značajno modifikovani i unapređeni. Ovo je uporedo praćeno napredovanjem u oblasti očuvanja organa i imunosupresivne terapije, koje su dovele do poboljšanja rezultata nakon transplantacije pluća.

Pažljiv izbor pacijenata za transplantaciju pluća je od ključnog značaja, obzirom na visok morbiditet i mortalitet u toku lečenja.⁸⁷ Osim toga, postoji kontroverza da li je ostvareno i zadovoljavajuće preživljavanje nakon transplantacije pluća za HOBP.⁸⁸⁸⁹⁹⁰⁹¹⁹²⁹³⁹⁴

Kandidat za transplantaciju pluća je u krajnjem stadijumu bolesti pluća, koja više ne reaguje na maksimalno medikalno lečenje, nema sistemske organske disfunkcije ili aktivne sistemske bolesti, nema aktivne ekstrapulmonalne infekcije, ima mogućnost da učestvuje u plućnoj rehabilitaciji, ima snažan sistem socijalne podrške, nema dokaza o malignitetu u najmanje 2-5 godina, bez bolesti zavisnosti (uključujući i duvan) u trajanju od najmanje 6 meseci, bez neizlečivih stanja u psihijatriji i ima sposobnost da se "izbori" sa visoko stresnom situacijom. Ovi kriterijumi su obično označeni kao "apsolutne" kontraindikacije za transplantaciju.

Brojne druge "relativne" kontraindikacije uglavnom zavise od ustanove. Stariji primaoci imaju znatno lošije preživljavanje. Najnoviji podaci ukazuju da je starost veća od 65 godina, potencijalna gornja granica za primaoca. BMI od 17 kg/m² < ili >30 kg/m² povezan je sa visokim 90 - dnevnim mortalitetom. Teška osteoporoza, mehanička ventilacija, kolonizacija antibiotik-rezistentnim bakterijama, gljivice ili atipične mikobakterije, prethodni koronarni bajpas, teška gastroezofagealna refluksna bolest ili dijabetes melitus, dodatne su relativne kontraindikacije za listing transplantacije pluća. Svi ovi kriterijumi mogu se smatrati kontraindikacijom za transplantaciju.⁹⁵⁹⁶⁹⁷⁹⁸⁹⁹¹⁰⁰

Funkcionalna ispitivanja su najčešće korišćene metode za procenu prognoze kod bolesnika sa HOBP-om. Brojna istraživanja su pokazala da FEV1 nakon uzimanja bronhodilatatora predstavlja važan prediktor mortaliteta u HOBP-u. Drugi prediktori mortaliteta su gubitak telesne težine, dispneja, kapacitet vežbi, egzarcerbacije HOBP-a koje zahtevaju hospitalizaciju.¹⁰¹¹⁰²¹⁰³¹⁰⁴¹⁰⁵¹⁰⁶¹⁰⁷¹⁰⁸

Muldidisciplinarni pristupi u određivanju težine bolesti koji obuhvataju FEV1, 6-min hod na daljinu, merenje dispneje i BMI, BODE skor, određuju bolje preživljavanje transplantacije u HOBP-u nego sama spirometrija. Imidžing tehnike imaju manje definisanu ulogu u preoperativnoj evaluaciji za transplantaciju pluća. Nedavni izveštaji NETT istraživačke grupe potvrđuju da povećanje obima emfizema i njegova distribucija nezavisno utiču na dugoročno preživljavanje kod medikalno lečenih bolesnika sa emfizemom. CT može da izmeni hirurški pristup u transplantaciji pluća kod odabranih pacijenata. Osnovni CT može da ukaže koje pluće je više obolelo i izmeni izbor kandidata za transplantaciju. Slično tome, plućni čvorovi sumnjivi na malignitet mogu se identifikovati na CT-u kandidata za transplantaciju pluća. Konačno, prisustvo neočekivanih bronhiektazija može promeniti odluku da se izvrši obostrana za razliku od jednostrane plućne transplantacije.¹⁰⁹¹¹⁰¹¹¹¹¹²¹¹³

1.4. HIRURŠKO LEČENJE

1.4.1. BULEKTOMIJA

Među svim postupcima koji su do danas promovisani za hirurško lečenje hronične opstruktivne bolesti pluća, jedina operacija koja je izdržala test vremena je „bulektomija“, u kojoj se distendirani vazdušni prostori resekiraju kako bi se omogućila ponovna ekspanzija komprimovanog ali potencijalno funkcionalnog okolnog plućnog tkiva.

Emfizemski prostori prečnika većeg od 1 cm u naduvanom pluću, koji nisu uvek i jasno odvojeni od okolnog plućnog parenhima, su definisani kao bule, na Ciba Simpozijumu 1959. godine. Sastoje se od uvećanih vazdušnih prostora koji su prekriveni visceralnom pleurom i vezivnim tkivom a predstavljaju sekundarnu karakteristiku emfizema. Difuzni emfizem povezan sa multiplim bulama klasifikovan je kao bulozni emfizem.

Postoji nekoliko klasifikacija bula a suština svih klasifikacija se odnosi na prirodu i strukturu bule i stanje pluća ispod bule.¹¹⁴¹¹⁵¹¹⁶

Pacijenti iz grupe 1 i 2 u svim podelama su podobni kandidati za hirurgiju sa perspektivom dobrih postoperativnih rezultata. Kod pacijenata sa emfizemom u završnom stadijumu, bula može biti deo generalizovane bolesti (stadijum III klasifikacije De Vries i Wolf) i dobro je prihvaćeno da ovaj prikaz emfizema treba držati odvojeno od bula povezanih sa normalnim ili gotovo normalnim parenhimom pluća (stadijum I – II razreda De Vries i Wolf).

Tabela 8. Podela na osnovu prirode bule i stanja pluća ispod bule (DeVries, Wolf)

	Bula	Status pluća
I	Pojedinačna velika	Normalno
II	Multiple	Normalno
III	Multiple	Difuzni emfizem
IV	Multiple	Druge plućne bolesti

Tabela 9. Podela zasnovana na stanju pluća ispod bule

Grupa	Opis
I	Bula sa normalnim plućnim parenhimom, paraseptalni emfizem
II	Bula sa difuznim emfizemom; bule su lokalna ekzarcerbacija difuznog panacinusnog emfizema
III	Vanishing lung syndrome; ceo lobus ili pluće su zamenjeni bulom

Tabela 10. Podela na osnovu količine i lokalizacije zahvaćenog pluća, stepena hiperinflacije i strukture unutrašnjosti bule

Tip	Opis
1.	Bula je velika prazna kesa koja se projektuje iznad površine pleure u vidu pečurke sa uzanim vratom. Mali deo pluća je preduvan.
2.	Bule su kese koje sadrže emfizemski izmenjeno pluće sa širokim vratom. One se formiraju od manje naduvanih delova subpleuralnog sloja pluća.
3.	Bula se ne projektuje iznad površine pluća. Njih sačinjavaju srednje naduvani delovi pluća koji su veliki i smešteni duboko u parenhimu a šire se do hilusa.

Iako anatomske karakteristike bulozne bolestimogu imati uticaj na selekciju pacijenata za hirurško lečenje, hirurška procena i iskustvo u velikoj meri utiču na uspeh operacije. Hirurško lečenje bulozne bolesti pluća je obično rezervisano za lečenje specifičnih komplikacija kao što su pneumotoraks, infekcija, hemoptizije, torakalni bol, karcinom u buli, cervikalna hernijacija, disfagija. Međutim napredak hirurške tehnike, posebno minimalno invazivne hirurgije, omogućio je da se operacija može ponuditi širokom krugu pacijenata.

Bulektomija predstavlja dobro utvrđen hirurški postupak koji kod odabranih pacijenata može značajno poboljšati simptome, toleranciju na napor i respiratornu rezervu i eventualno lečiti komplikacije.¹¹⁷¹¹⁸

Savremeni kriterijumi za operaciju su izolovana bula koja zauzima 30% ili više jednog hemitoraksa, normalan plućni parenhim ispod bule i dispnoičan pacijent a manje prihvatljivi su bule manje od 30% bez simptoma, pridruženi emfizem ispod bule i ekspanzirana bula.

U principu, idealni kandidati imaju uporno ograničenje pri naporu uprkos optimalnoj medikalnoj terapiji uključujući i plućnu rehabilitaciju. Neka ispitivanja su ukazala na loš hirurški rezultat u starijih bolesnika. Neki su sugerisali veći morbiditet i loše dugoročne rezultate u prisustvu hroničnog bronhitisa. Prema tome, istorija hroničnog stvaranja sputuma i periodičnih respiratornih infekcija može ukazati na postojanje oboljenja disajnih puteva. Slično tome, mnogi

autori su izvestili lošiji dugoročni ishod za one pojedince sa većim stepenom emfizema pluća u preostalom pluću. Pacijenti sa "restriktivnom" slikom na spirometriji uz istovremeno podizanje FRC i TLC imaju tendenciju ka povoljnijim rezultatima, dok su oni sa teškom opstrukcijom, naročito kada je u vezi sa manjim bulama, imaju loše dugoročne rezultate. Značajna bronhoreverzibilnost je predložena kao dodatna relativna kontraindikacija. Visina zapremine zarobljenog vazduha je u grupi pacijenata koji pokazuju bolje odgovore na klasičnu bulektomiju. DLCO je predložen kao znak za postojanje većeg emfizema preostalog pluća uz bolji odziv kod pacijenata sa većim DLCO i nedostatkom desaturacije pri naporu.¹¹⁹¹²⁰¹²¹¹²²¹²³¹²⁴

Tabela 11. Hirurški kriterijumi za Bulektomiju

<p style="text-align: center;">Klinika</p> <ul style="list-style-type: none"> • Životnodoba < 50g. • Progresivna dispnea • Bivši pušač 	<p style="text-align: center;">Klinika</p> <ul style="list-style-type: none"> • Životno doba > 50g. • Komorbidna bolest • Srčano oboljenje • Plućna hipertenzija • > 10% gubitak tt • Česte resp. infekcije-hronični bronhitis
<p style="text-align: center;">Fiziologija</p> <ul style="list-style-type: none"> • Normalan ili < FVC • FEV1 > 40% • > zarobljen volumen pluća • Norm. Ili skoro norm DLCO • <bronhoopstrukcija reverz. • Normalan PaO2 i PCO2 	<p style="text-align: center;">Fiziologija</p> <ul style="list-style-type: none"> • FEV1 <35% • < zarobljen volumen pluća • Snižen DLCO • Značajna bronhoreverzibilnost
<p style="text-align: center;">Imidžing</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rtg – bula >1/3 hemitoraksa • CT- velika i lokalizovana bula, nor. komprimovan pl. parenhim, očuvana vaskularna struktura • Angiografija- očuvane grane krvnih sudova • Scintigrafija – dobro ograničen defekat sa normalnim preuzimanjem izotopa preostalog parenhima 	<p style="text-align: center;">Imidžing</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rtg – vanishing sindrom pluća, slabo vidljiva bula • CT- multiple slabo vidljive bule u pluću • Angiografija- nevidljive bule, prekid u kontinuitetu strukture krvnih sudova • Scintigrafija – nedostaju target zone, loša distribucija izotopa u preostalom parenhimu

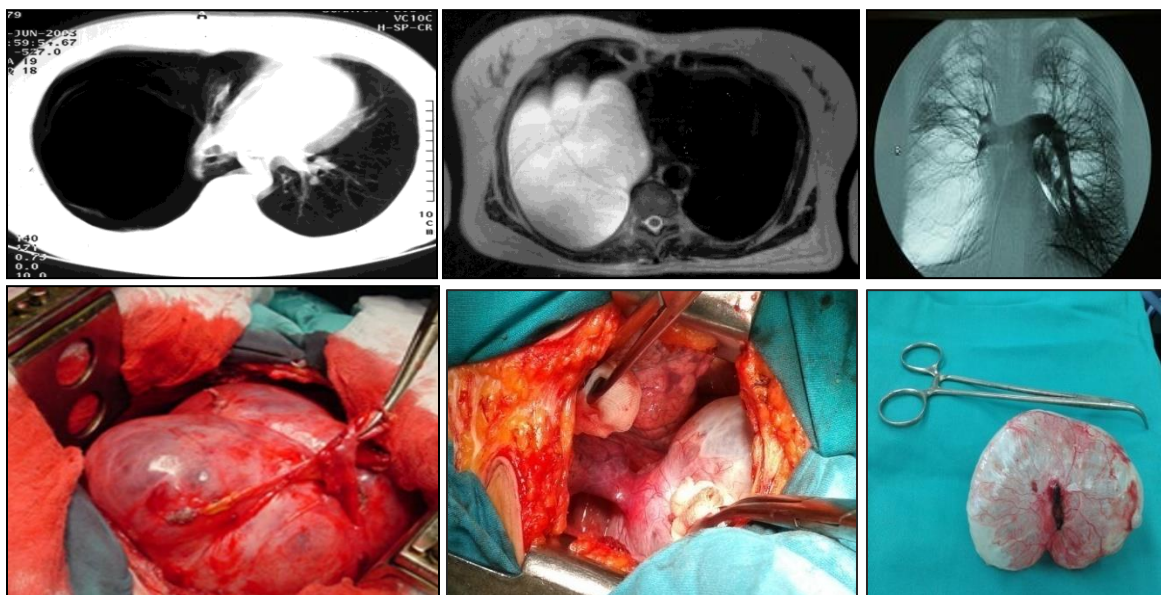
CT skeniranje je veoma senzitivno dijagnostičko sredstvo jer jasno pokazuje puni opseg i anatomsku distribuciju bulozne bolesti, karakteristike koje se često ne mogu primetiti na običnim radiografijama. CT skeniranje takođe može pomoći u razlikovanju pneumotoraksa od velike emfizematozne bule, pacijente sa generalizovanim emfizemom i pacijente sa dobro definisanim bulama. U proteklih 20 godina, kompjuterizovana tomografija (CT) je postala Imaging metoda izbora u proceni bulozne veličine i strukture.¹²⁵

Višestruke tehnike sa prešivanjem ili podvezivanjem, se koriste da se postigne resekcija lokalizovane bule, uključujući pristupe kroz standardnu bočnu mini torakotomiju, sternotomiju ili video asistiranu torakoskopiju.

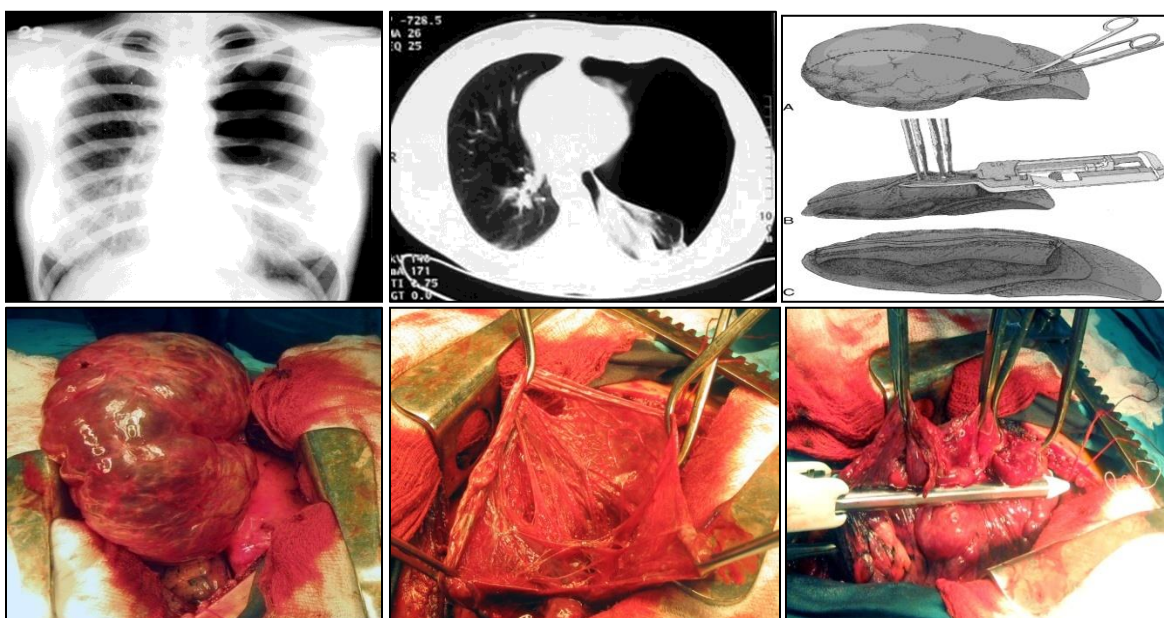
Atipična neanatomska resekcija predstavlja većinu intervencija, mada u stanju potpune lobarne destrukcije, lobektomija i pristup kroz anterolateralnu torakotomiju je ponekad jedini izbor. U prošlosti se mnogo češće nego danas u hirurškom tretmanu emfizema primenjivala anatomski resekcija plućnog reznja. Danas je resekcija plućnog reznja indikovana samo kada je razoren ceo plućni režanj i kada postoje jasne incizure. Međutim, to je zaista veoma retko.

Većina gigantskih bula ima dobro razgraničene ivice premazdravom tkivu, koje ima dovoljno zdravu osnovu da podrži šavnu liniju nakon resekcije. Iako video asistirana torakoskopska hirurgija (VATS), anterolateralna torakotomija koja štedi mišić, ili sternotomija obezbeđuju pristup na oba pluća, VATS pristup ili mini-anterolateralna incizija se najčešće koriste.

Pristup kroz torakotomiju ili sternotomiju omogućava palpiranje plućnog tkiva. Takođe, granica prema "normalnom" tkivu pluća može biti bolje vidljiva, a ivica normalnog tkiva, koja ima zdravu osnovu, može se koristiti za pokrivanje šavne linije.



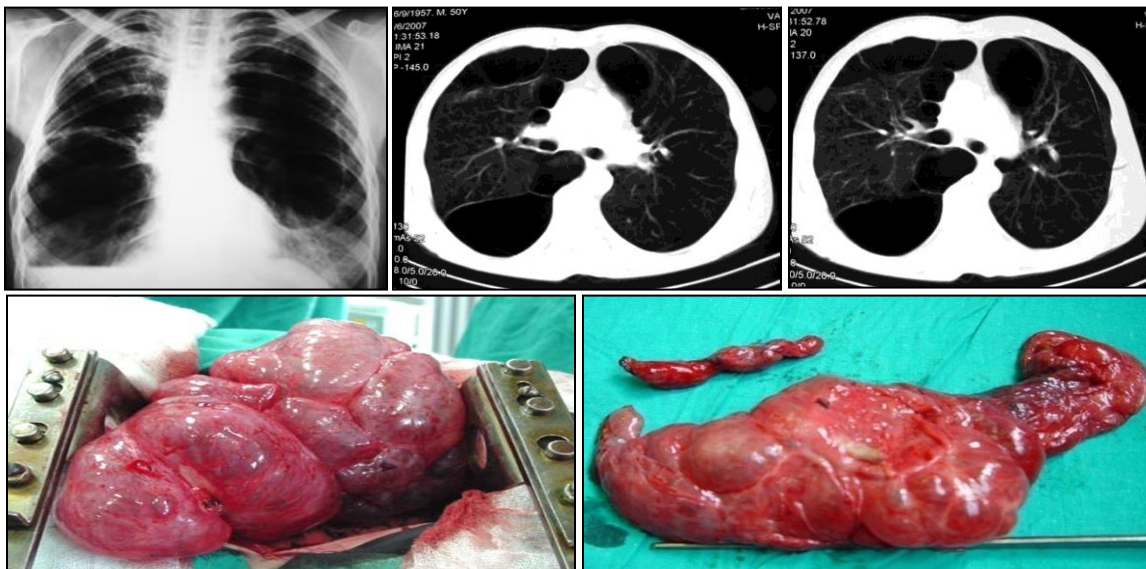
Slika 2. Gigantska bula - bulektomija i normalan parenhim pluća



Slika 3. Gigantska bula - bulektomija i relativno normalan parenhim pluća u kom slučaju se sa uspehom primenjuje metoda staplerske plikacije.

Mogućnost resekcije prave emfizemske bule sa uskim vratom je idealna sa najboljim postoperativnim efektom jer je preostalo pluće potpuno zdravo.

Najveći izazov za hirurški tretman predstavljaju pacijenti sa velikim bulama i lokalnom egzacerbacijom difuznog emfizema. To je kategorija koja pripada „specifičnoj grupi bolesnika hirurške redukcije pluća,, jer je pred hirurgom odluka da anticipira stepen i vrstu resekcije tokom operacije.



Slika 4. Lokalna egzacerbacija difuznog emfizema.

Bulektomijom je moguće poboljšati disajnu funkciju i smanjiti tegobe zbog dispneje a najveći napredak je u redukciji hipoksemije i hiperkapnije. Ishod lečenja je relativno povoljan i u velikoj meri zavisi od selekcije pacijenata. Rani rezultati ishoda lečenja idu u prilog gubitka simptoma i višegodišnjem održavanju, međutim nepovoljna je činjenica da se posle više godina tegobe mogu pogoršati. Poboljšanje u plućnoj funkciji se postiže posle 6 meseci a od 3-5 godine je u blagom opadanju. Zato je i važna preoperativna priprema i selekcija pacijenata.¹²⁶

Neki izveštaji ukazuju da bulektomija kod pacijenata sa teškim generalizovanim emfizemom u osnovi nije korisna i povezana je sa većom učestalošću morbiditeta i mortaliteta a dugotrajno praćenje pokazalo je brže pogoršanje nego u bolesnika sa lokalizovanom bolešću.¹²⁷¹²⁸¹²⁹

Pozitivni efekti bulektomije kod pacijenata sa emfizemom u krajnjem stadijumu su uglavnom posledica smanjenja volumena pluća i obnavljanja dijafragmatske i mehanike zida grudnog koša. Oni nisu posledica ponovnog širenja pluća i regrutovanja boljeg i funkcionalnijeg plućnog tkiva. Obično je poboljšanje FEV1 i DLCO generalno skromno; a RV i TLC uglavnom opadaju. Ova zapažanja su slična onima koja su viđena nakon smanjenja volumena pluća kod nebuloznog emfizema, što potvrđuje teoriju Snidera da je bulektomija kod pacijenata sa teškim emfizemom “poseban slučaj hirurške redukcije volumena pluća”.¹³⁰

Dugotrajno curenje vazduha je primarni morbiditet pacijenata koji su podvrgnuti značajnoj bulektomiji i javlja se kod 30–50% pacijenata a često je praćen subkutanom emfizemom. Pneumonija se često susreće tokom dužeg bolničkog lečenja i treba je lečiti agresivno. Ostale uobičajene komplikacije uključuju atrijsku fibrilaciju i gastrointestinalne komplikacije (ishemijski kolitis i Clostridium difficile). Neke od komplikacija mogu biti i krvarenje,

postreekspanzioni plućni edem, pa čak i hronični bol. Sve ove komplikacije mogu se izbeći pažljivom hirurškom tehnikom, adekvatnom kontrolom bola i blagom reekspanzijom pluća.¹³¹¹³²

Postoperativna stopa smrtnosti kod buloznog emfizema se kreće između 1% i 5%. Prijavljeni mortalitet varira, ali u osnovi, godine pacijenta, selekcija, hirurški pristup i tehnika, prisustvo ili odsustvo cor pulmonale-a i težina difuznog emfizema, su glavni prediktivni faktori mortaliteta. Većina smrtnih slučajeva je posledica respiratornog zastoja ili pleuropulmonalne infekcije.¹³³¹³⁴¹³⁵¹³⁶¹³⁷

1.4.2. HIRURŠKA REDUKCIJA VOLUMENA PLUĆA (LVRS)

Operacija smanjenja volumena pluća (LVRS) je uspešna, palijativna hirurška terapija za pažljivo izabrane pacijente sa uznapredovalim emfizemom. Predstavlja novi terapijski koncept koji se uspešno primenjuje u lečenju pacijenata koji su veoma ograničeni u svojim dnevnim aktivnostima.¹³⁸¹³⁹¹⁴⁰¹⁴¹

Na osnovu ranog rada Brantigena a zatim Cooper-a, preporučeno je da se postupak izvodi kao ne-anatomska resekcija najviše uništenog, nefunkcionalnog tkiva kako bi se smanjio volumen pluća za 20-30 %. Od prvih ranih izveštaja Coopera i kolega iz 1995. godine brojni izveštaji o ispitivanju za LVRS su se pojavili u literaturi. Iako je poslednjih godina stečeno iskustvo sa primenom LVRS-a, izbor pacijenata pogodnih za LVRS je još uvek pitanje kontroverze i uveliko se razlikuje između centara.¹⁴²¹⁴³¹⁴⁴¹⁴⁵¹⁴⁶

Rezultati velikog prospektivnog, multicentričnog nacionalnog ispitivanja za lečenje emfizema (NETT) potvrdili su da pravilno odabrani pacijenti sa optimalnom terapijom mogu nakon operacije doživeti bolja funkcionalna poboljšanja, fizičke performanse i kvalitet života nego samo kod optimalnog medikalnog tretmana. Ovo je posebno slučaj kod pacijenata kojima su promene pretežno u gornjim režnjevima i koji imaju lošu toleranciju napora.¹⁴⁷¹⁴⁸

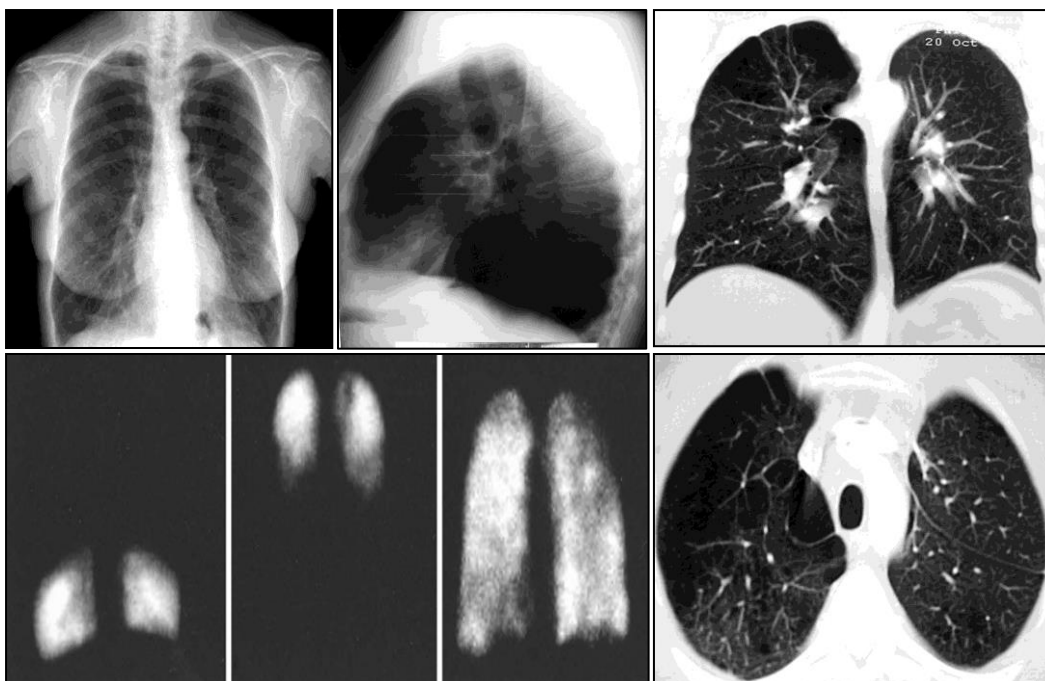
Pacijenti iz grupe sa LVRS-om imali su dodatno niži rizik od smrti u odnosu na pacijente iz medikalne grupe.

Pacijenti iz takozvane grupe visokog rizika, sa FEV1 <20% od predviđenog, homogeni tip emfizema ili DLCO <20% imali su povećan rizik od smrtnosti (stopa smrtnosti je 16% u poređenju sa stopom od 0% grupi koja se podudara sa medikalnim tretmanom) nakon LVRS-a i nisu smatrani prikladnim za LVRS.

Selekcija pacijenata

Izbor pacijenata zasnovan je na fiziološkim konceptima i kliničkom iskustvu, a cilj je da se odaberu pacijenti sa teškom simptomatskom bolešću koji će imati koristi od operacije sa niskom postoperativnom smrtnošću. LVRS treba razmotriti kod teško oštećenih bolesnika sa dispnejom, lošom fizičkom funkcijom (obeleženom opstrukcijom protoka vazduha i hiperinflacijom), bez medicinskih kontraindikacija, za koje se zna da povećavaju stope perioperativnih komplikacija i smrtnost.

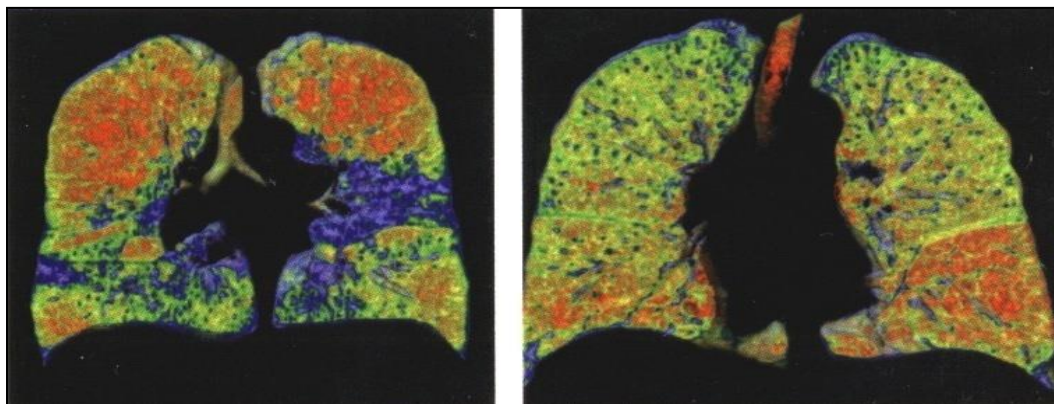
Emfizem je anatomski definisan. U svom teškom obliku može se lako otkriti na običnim posteroanteriornim i lateralnim radiografijama grudnog koša. Preoperativna radiografska dijagnostika i evaluacija nalaza kod svakog pacijenta posebno je odlučujuća u selekciji za LVRS. Međutim, najpouzdanija metoda dobijanja informacija o stepenu i raspodeli emfizema je skener grudnog koša (CT).



Slika 5. Evaluacija pacijenata – Imiging metode

Ova metoda snimanja ima veliku ulogu u selekcionom procesu, a merenja denzimetrije pluća su posebno dobra za otkrivanje stepena emfizemske destrukcije (slika 1). Težina i heterogenost emfizema na CT-u je povezana sa ishodom LVRS-a. Radiolozi učestvuju u analizi HRCT-a i klasifikuju emfizem, kao pretežno zahvaćen gornji režanj ili ne-gornji režanj na osnovu vizuelnog bodovanja nesrazmernosti bolesti između ne-anatomskih trećina koje su podeljene jednako od vrha do baze. Razvijeni su različiti morfološki sistemi za ocenjivanje kako bi se utvrdila vrsta, težina i distribucija emfizema kao pomoć u identifikaciji kandidata za LVRS, iako ne postoji međunarodno prihvaćena standardizovana radiološka klasifikacija.¹⁴⁹¹⁵⁰

U većini centara pacijenti koji na CT-u grudnog koša nisu pokazali heterogenost emfizema, isključeni su iz operacije ili se smatra da imaju samo manje koristi. Kod ovih pacijenata područja pluća koja nisu ili su slabo perfundovana ne mogu se identifikovati na perfuzijskim pretragama kao ciljevi za resekciju, pa se stoga ne smatraju kandidatima za LVRS.



Slika 6. Morfologija emfizema i evaluacija

<p>Heterogenost</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ regionalna raznolikost u stepenu izraženosti emfizema unutar istog lobusa ili između različitih lobusa
<p>Visok stepen heterogenosti</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ prostori izraženog emfizema između prostora sa relativno blagim i srednje izraženim stepenom oboljenja
<p>Nizak stepen heterogenosti</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ difuzna emfizemska destrukcija pogađa sve delove pluća podjednakim intenzitetom -homogena bolest

Hirurških kriterijumi za LVRS su prilično strogi kako u kliničkim tako i u funkcionalnim nalazima.

Tabela 12. Hirurški kriterijumi za LVRS

Indikacije	Kontraindikacije
<p>Klinika</p> <ul style="list-style-type: none"> • Životnodoba <75g. • Klinička slika emfizema • Otežano disanje i pored primenjene medikamentozne terapije i plućne rehabilitacije • Bivši pušač > 6 meseci • < 20 mg Pronizona/dan 	<p>Klinika</p> <ul style="list-style-type: none"> • Životno doba >75-80g. • Komorbidnastanja->hirurškimortalitet • Klinički značajna koronarnabolest • Plućna hipertenzija • (PA sist.> 45 mmHg, PA srednji> 35 mmHg) • Hirurška ograničenja : Prethodna torakohirurška operacija Pleurodeza Deformitetgrudnog koša
<p>Fiziologija</p> <ul style="list-style-type: none"> • FEV1 nakon bronhodilatatora<45% pred • Hiperinflacija • TLC>100% pred RV > 150 % PaO2 > 45 mmHg PaCO2 < 60 mmHg • Postrehabilitacioni 6' hod>140 m • Sposobnost da sekompletira 3' vožnja na bicikl ergometru bez opterećenja 	<p>Fiziologija</p> <ul style="list-style-type: none"> • FEV1 ≤20 % pred i DLCO ≤20% pred • ↑inspiratorni otpor • Nesposobnost da se kompletira 3' vožnja na bicikl ergometru bez opterećenja
<p>Imidžing</p> <ul style="list-style-type: none"> • RTG- Hiperinflacija • CT- Visoke rezolucije -težak stepen emfizema • (idealno - dominantno u gornjim režnjevima) 	<p>Imidžing</p> <ul style="list-style-type: none"> • Homogeni emfizem i FEV1 ≤ 20 % pred i nije dominantan u gornjim režnjevima

Redukcija broja kandidata zbog udruženih komorbidnih stanja, homogene distribucije i nedovoljne plućne rezerve ukazuje da 80% bolesnika sa HOBP nisu kandidati za redukciju hirurgiju. Pacijenti u poodmakloj dobi, uz prevladavajući emfizem van gornjeg režnja i upotreba steroida imaju veći rizik od kardiovaskularnih komplikacija, zato je važno pažljivo odabrati pacijente i u najvećoj mogućoj meri optimizovati preoperativni status.¹⁵¹

Kliničke procene se koriste da se identifikuju pacijenti sa predominantnim emfizemom. Prisustvo čestih respiratornih infekcija i hronični, obilni produktivni sputum mogu biti korisni u identifikaciji pacijenata sa primarnom bolešću disajnih puteva. Klinička procena je usmerena da identifikuje pacijenta kod koga se predviđa veća stopa mortaliteta ili mogućnost lošeg funkcionalnog rezultata. Koronarna arterijska bolest, iako se često viđa u ovoj grupi pacijenata, ne treba smatrati kao apsolutnu kontraindikaciju za operaciju. Slično tome, plućna hipertenzija je opisana kao relativna kontraindikacija za LVRS, mada je previsoka plućna hipertenzija retka u ovoj populaciji pacijenata. Efekti blaže plućne vaskularne abnormalnosti nisu unapred objašnjeni. Loši rezultati prijavljeni su u prisustvu alfa₁-antitripsin nedostatka. Poremećaj uhranjenosti koji se beleži kao niži indeks telesne mase (ITM), ili smanjeni procenat idealne telesne težine ili masti Body Mass Indeks (BMI) je povezan sa povećanim perioperativnim komplikacijama. Testiranje plućnih funkcija ima osnovnu ulogu u identifikovanju optimalnih kandidata za operaciju.

Donja granica FEV1 za identifikaciju pojedinaca sa veoma visokim rizikom nije usaglašena, iako su istražitelji NETT predložili da je niži FEV1 nezavisni znak većeg postoperativnog plućnog morbiditeta. Pacijenti sa opstrukcijom protoka vazduha zbog emfizema imaju najviše koristi od LVRS-a. RV i RV/TLC odnos može biti bolji prediktor odgovora, iako NETT nisu identifikovali volumen pluća kao prediktor mortaliteta ili funkcionalnog poboljšanja nakon bilateralnih LVRS. Slično tome, NETT istražitelji su identifikovali dve podgrupe bolesnika pod posebno visokim rizikom od hirurške smrtnosti posle bilateralnih LVRS; pacijenti sa postbronhodilatatornim FEV1 <20 % od predviđenog i DLCO <20 % izloženi su mnogo većoj smrtnosti kod LVRS-a nego kod medikalnog tretmana. Ova ista grupa je potvrdila da je manji DLCO nezavisno povezan sa postoperativnim plućnim morbiditetom. Abnormalnosti u gasovima arterijske krvi su predložili kao prediktor lošeg ishoda. Najviše definitivnih podataka koji dolaze iz NETT su osnovni, PaCO₂ nije povezan sa lošim ishodom uprkos preko 30% ispitivanih bolesnika prelaze osnovne granice hiperkapnije. Preoperativni kapacitet vežbi je postavljena da bude prediktor ishoda. Najubedljivija podaci potiču iz NETT, gde je jedan od primarnih ključnih tačaka maksimalno ostvaren obim rada ostvaren na bicikl ergometru, pri disanju 30 % dodatnog kiseonika. Prag od 40% od osnovnog rada pokazuje jasnu tačku prekida u ukupnoj smrtnosti za studijske grupe, što korespondira sa radnom opterećenošću od 25 vati za žene i 40 vati za muški pol. Ovi pragovi, u vezi sa CT podacima, dozvoljavaju jasnu podelu ne-visoko rizičnih pacijenata u četiri različite kategorije.

Pacijenti sa emfizemom pretežno u gornjem režnju i niskim postrehabilitacionim podnošenjem fizičkog napora imaju smanjen rizik od smrtnosti za vreme dugoročnog praćenja nakon LVRS-a.

Pacijenti sa dominantnim emfizemom ne-gornjeg režnja i visokim postrehabilitacionim kapacitetom vežbi imaju povećani rizik od smrti tokom dugoročnog praćenja nakon LVRS-a, koja nije bila statistički značajna.

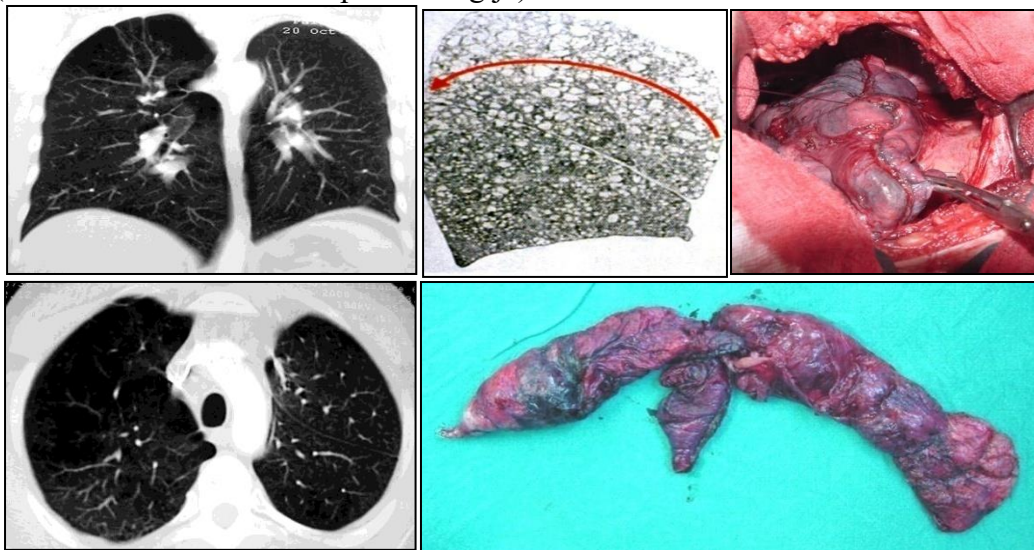
Pacijenti sa dominantnim emfizemom gornjeg režnja i visokim postrehabilitacionim kapacitetom vežbi ili pacijenti sa dominantnim emfizemom ne-gornjeg režnja i niskim postrehabilitacionim kapacitetom vežbi nemaju ni veće ni manje preživljavanje.

Međutim, što se tiče ove poslednje grupe pacijenata, homogeni emfizem je utvrđeno da ima povećane šanse od 90-dnevnog mortaliteta, bez obzira na kapacitet postrehabilitacionih vežbi.

Konačno, pacijenti sa emfizemom koji preovlađuje u gornjem režnju koji se hirurški tretiraju imaju više koristi i povećavaju kapacitet vežbi u odnosu na medikalno lečene bolesnike.

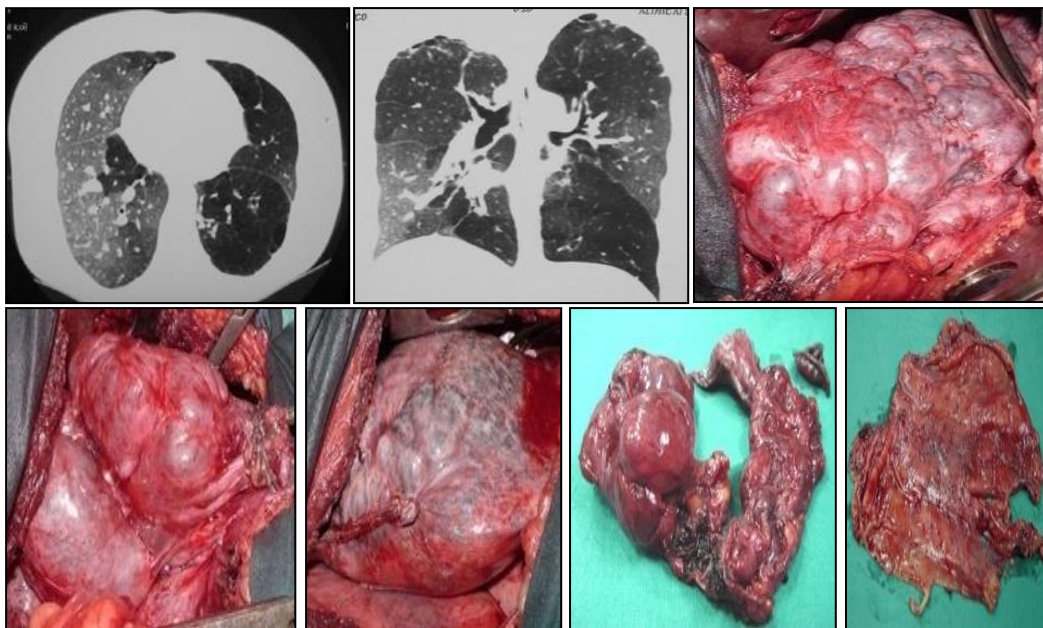
U posebnoj podgrupi pacijenata, koji imaju emfizem zbog nedostatka alfa-1 antitripsina, LVRS se može smatrati terapijom za odlaganje transplantacije.

Hirurški pristup i definisanje ciljnog područja za LVRS resekciju se izvodi pod opštom anestezijom, tokom unilateralne ventilacije pluća medijalnom sternotomijom, torakotomijom ili VATS (video-asistirana torakoskopska hirurgija).



Slika 7. Hirurška redukcija volumena pluća primenom stapler tehnike

Redukcija volumena se vrši najčešće primenom stapler tehnike poduprtom ili ne perikardijalnim ili sintetičkim ojačavajućim materijalom. Može se izvoditi jednostrano ili bilateralno. Ciljna područja i opseg resekcije razlikuju se između različitih vrsta emfizema. Resekcija pluća je na područjima koja pokazuju najteže emfizematozne destrukcije na radiološkim nalazima (CT sken), što odgovara gubitku perfuzije na kvantitativnim perfuzijskim skenerima (heterogeni tip). To se nalazi u gornjim režnjevima ili bazalnim segmentima donjih režnjeva.¹⁵²



Slika 8. Hirurška redukcija volumena pluća primenom stapler tehnike

Neki pacijenti imaju kombinaciju destrukcije gornjeg reznja (apikalni) i donjeg reznja (apikalni segment). Kod tih pacijenata resekcira se oko 20% do 30% gornjeg reznja, u kombinaciji sa apikalnim segmentom donjeg reznja. Kod pacijenata sa potpuno uništenim reznjevima i istovremeno otkrivenim malignim oboljenjem pluća, hirurški zahvat se izvodi u skladu sa stepenom destrukcije pluća i veličinom i lokalizacijom tumora.

Kontroverze i dalje postoje oko bilateralnog ili unilateralnog pristupa. U principu, bilateralna LVRS dovodi do većeg kratkoročnog poboljšanja FEV1 dok odložena unilateralna strategija omogućava duži palijativni period.¹⁵³

Rezultati laserskih procedura su bili lošiji od stapler tehnike, uz veći postoperativni morbiditet, manja funkcionalna poboljšanja i održivost pa su i prekinuta.¹⁵⁴¹⁵⁵

1.4.3. BRONHOSKOPSKA REDUKCIJA VOLUMENA PLUĆA (BLVRS)

Uprkos uspehu hirurške LVRS, hirurški morbiditet i mortalitet je i dalje značajan. Bezbednije alternative su predmet istraživanja a jedna od njih je I bronhoskopska-LVRS, čija efikasnost još nije dokazana.

Glavni pristupi mogu se podeliti na upotrebu uređaja za blokiranje bronha, uređaja koji rade na nivou plućnog tkiva i stvaranja ekstra-anatomskih disajnih puteva Endobronhijalni pristup podrazumeva endoskopsko postavljanje jednosmernog ventila koji sprečava da vazduh uđe u izolovane segmente a istovremeno omogućava evakuaciju gasova i sekreta. Alternativni metod kod difuzno izmenjenog emfizemskog pluća omogućava stvaranje bronho-parenhimskog prolaza, radi povećanja protoka vazduha na izdahu. Postavljanje jednosmerne valvula u izabranim vazdušnim putevima je vođeno fleksibilnim bronhoskopom dok je pacijent pod sedacijom ili u opštoj anesteziji. Revidirana verzija ovih valvula može biti ugrađena i pomoću katetera koji prolazi kroz radni kanal na bronhoskopu. Ugrađivanje valvule zahteva plasman vodiča uz direktnu bronhoskopsku vizuelizaciju. Jedna do deset valvula se ubacuju jednostrano ili bilateralno u gornje reznjeve pluća.

Multicentrične studije procene vrednosti ovih tehnika su u toku, biće korisna i usmjerena na razvijanje manje invazivnih strategija i metoda koje bi mogle omogućiti postizanje zadovoljavajućih dugoročnih rezultata kao oni koji su prikazani LVRS-om, ali s nižim morbiditetom.

1.4.4. TRANSPLANTACIJA PLUĆA

Transplantacija pluća je najefikasniji način lečenja emfizemske bolesti pluća u njenoj završnoj fazi. Prvu transplantaciju pluća kod ljudi izveli su Hardy i Webb 1963. godine u USA.¹⁵⁶ U sledećih dvadesetak godina učinjeno je nekoliko pokušaja transplantacije pluća, ali su bili neuspešni zbog reakcije odbacivanja i problema sa zarašćivanjem bronhijalnih i trahealnih anastomoza. Nakon što je početkom 1980-ih u kliničku praksu uveden ciklosporin-A, broj transplantacija pluća se povećao. Od kako je prva ljudska transplantacija pluća sa uspešnim dugogodišnjim preživljavanjem, učinjena od strane tima Univerziteta u Torontu 1983. godine, tehnički aspekti ovog postupka su značajno modifikovani i unapređeni. Ovo je uporedo praćeno napredovanjem u oblasti očuvanja organa i imunosupresivne terapije, koje su dovele do poboljšanja rezultata nakon transplantacije pluća. Hirurške tehnike su takođe evoluirale, učinjene su suptilne modifikacije u tehnikama ekspozicije, izboru šavnog materijala i tehnici anastomoze.

Broj učinjenih transplantacija raste iz godine u godinu. Prema registru The International Society for Heart and Lung Transplantation, u svetu se izvodi više od 4000 transplantacija pluća godišnje. Nedostatak donorskih organa najvažniji je faktor koji ograničava broj transplantacija pluća. Procenat pogodnih organa za transplantaciju znatno je manji za pluća nego za ostale solidne organe.

Prosečno preživljavanje nakon transplantacije pluća je 5,7 godina a većina transplantacija obavljenih danas, su bilateralne sekvencijalne procedure. Prosečno preživljavanje duže je nakon bilateralne transplantacije pluća (7 godina) nego nakon jednostrane (4,5 godina). Prosečno jednogodišnje preživljavanje iznosi 78%, a petogodišnje 51%, međutim, operativne tehnike i nega bolesnika nastavljaju da se unapređuju uz poboljšanje preživljavanje od 1 i 5 godina.¹⁵⁷

Indikacije

Transplantacija pluća je terapijski postupak koji treba razmotriti u bolesnika s uznapredovalom plućnom bolešću čiji se klinički status progresivno pogoršava uprkos maksimalnim terapijskim merama. Najčešće indikacije za transplantaciju pluća su: hronična opstruktivna plućna bolest (HOPB) (36%), idiopatska plućna fibroza (IPF) (20%), cistična fibroza (CF) (16%), emfizem zbog nedostatka alfa-1-antitripsina (7,6%) i primarna plućna hipertenzija (3,5%). Ostale su indikacije ređe (svaka od njih do 3%) i uključuju: sarkoidozu, limfangiolejomiomatozu, sistemske bolesti vezivnog tkiva, intersticijski pneumonitis i retransplantacija.²

Bolesnika treba referisati transplantacionom centru kada ima manje od 50% šanse da će preživeti 24 – 36 meseca uz maksimalnu medicinsku pomoć i/ili ima III ili IV stepen simptoma prema klasifikaciji NYHA (New York Heart Association). Na osnovu poznavanja prirodnog toka bolesti formirani su kriterijumi za upućivanje bolesnika na transplantaciju. Pri definisanju trenutka za započinjanje predtransplantacijske obrade treba voditi računa i o nekim drugim faktorima koji određuju čekanje na listi za transplantaciju.¹⁵⁸

Tabela 13. Kriterijumi za upućivanje bolesnika na obradu za transplantaciju pluća

Entitet	Kriterijumi
HOBP/Emfizem	<ul style="list-style-type: none"> • progresivna bolest uprkos prestanku pušenja, optimalnom medikamentnom lečenju i respiratornoj rehabilitaciji • FEV1 <25% od očekivanoga • indeks BODE 5 ili 6 • PaCO₂ >50 mmHg i/ili plućna hipertenzija PaO₂ <60 mmHg

Transplantaciju pluća treba uzeti u obzir kod odraslih sa hroničnom bolesti pluća u završnoj fazi koja ispunjava sve sledeće opšte kriterijume:

1. (>50%) Visok rizik smrti od bolesti pluća u roku od 2 godine ako se ne izvrši transplantacija pluća.
2. (>80%) Visoka verovatnoća preživljavanja najmanje 90 dana nakon transplantacije pluća.

3. (>80%) Visoka verovatnoća 5-godišnjeg preživljavanja nakon transplantacije pod uslovom da postoji odgovarajuća funkcija grafta.

Iako je na Listama čekanja za transplantaciju pluća najveći deo pacijenata sa emfizemom, smanjuje se udeo ovih pacijenata u transplantacijama. Klinički tok hronične plućne bolesti je vrlo dugotrajan, čak i u naprednoj fazi – srednje i dugoročno preživljavanje je bolje nego kod drugih bolesti za koje se obično vrši transplantacija. Pacijenti sa emfizemom se manje transplantiraju i zbog nemogućnosti adekvatne procene progresije bolesti. Na primer, parcijalni pritisak ugljen-dioksida u arterijskoj krvi još nije deo lokalizacionog skora pluća ali je faktor predvidivosti za lošiji ishod bez intervencije.

Hirurški postupak i pristup

Pošto je transplantacija pluća kompleksna procedura sa značajnim rizikom od perioperativnog morbiditeta i mortaliteta, veoma je važno slediti stroga pravila apsolutnih i relativnih kontraindikacija za transplantaciju pluća.

Rezime potencijalnih kriterijuma za izbor pacijenata dat je u tabeli 14.

Tabela 14. Hirurški kriterijumi za transplantaciju

<i>Relativne kontraindikacije</i>
<ul style="list-style-type: none">• > 65 god.• Kritično ili nestabilno opšte stanje• Loš funkcionalni status – teži stepen• Kolonizacija virulentnim/rezistentnim bakterijama, gljivicama ili mikobakterijama• Gojaznost (BMI > 31 kg/m²)• Teška ili simptomatska osteoporoza• Mehanička ventilacija• Ostale bolesti i stanja koja nisu rezultirala krajnjim stadijumom oštećenja organa već ih treba optimalno lečiti
<i>Apsolutne kontraindikacije</i>
<ul style="list-style-type: none">• Malignitet u poslednje 2 godine• Neizlečiva disfunkcija drugog sistema organa• Hronična ekstrapulmonalna infekcija - hronični hepatitis B , hepatitis Ci HIV• Značajan deformitet grudnog koša/kičmenog stuba• Neizlečivo psihijatrijsko ili psihološko stanje• Nedostatak dosledne ili pouzdane socijalne podrške• Bolest zavisnosti koja je ili aktivna ili uprethodnih 6 meseci

Uprkos tome što je transplantacija pluća povezana sa značajnim komplikacijama ona pruža dobar kvalitet života preživelim primaocima, kodoko 90% pacijenata bez značajnih ograničenja u aktivnostima nakon prve godine od transplantacije uz postepeno poboljšanje 1-, 3- i petogodišnjeg preživljavanja. Iako se godišnje preživljavanje poboljšava bez obzira na početnu dijagnozu, emfizem nastavlja da vodi u smislu posttransplantacijskog preživljavanja, 1, 3

i 5 godina. Za pacijente čiji je životni vek manji od 2 godine, poboljšani kvalitet života i dužina života su značajno poboljšani.

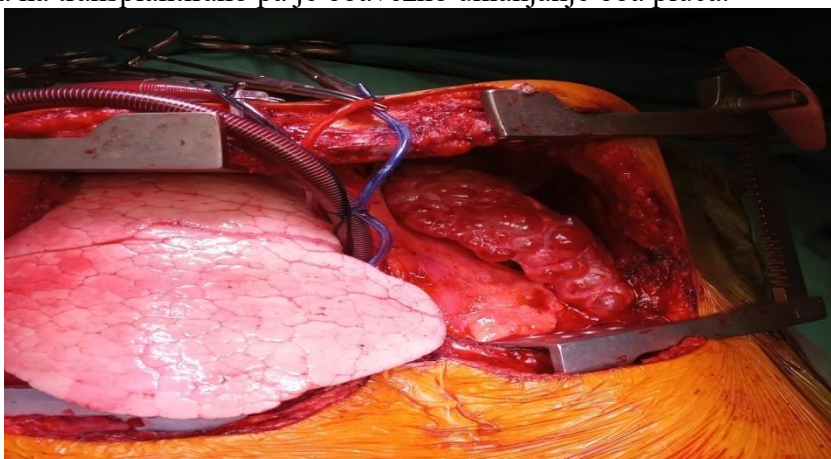
U transplantaciji pluća razlikujemo četiri hirurška postupka:

- a) jednostrana transplantacija pluća
- b) obostrana transplantacija pluća
- c) lobarna transplantacija
- d) transplantacija srca i pluća.

Tehnički aspekti transplantacije pluća počinju sapripremom donorskih pluća. Primalac dobija ili anterolateralne torakotomije ili transsternalnu bilateralnu torakotomiju (torakosternotomija) koje pružaju adekvatni pristup za jednostranu ili bilateralnu transplantaciju.

Jednostrana transplantacija pluća je postupak pogodan za bolesnike čija osnovna plućna bolest nije komplikovana infekcijama (emfizem zbog nedostatka alfa-1-antitripsina – IPF) i ako nemaju plućnu hipertenziju.

Obostrana transplantacija pluća pruža veću funkcionalnu rezervu čime se može kompenzovati gubitak plućne funkcije uzrokovan reakcijom hroničnog odbacivanja. Obostrana transplantacija pluća je osnovni postupak kod bolesnika čija je osnovna plućna bolest komplikovana infekcijama kao što je to cistična fibroza. Kod takvih bolesnika infekcija se proširi s bolesnog pluća na transplantirano pa je obavezno uklanjanje oba pluća.



Slika 9. Obostrana transplantacija pluća kroz transsternalni pristup

Nakon transplantacije jednog pluća, za pacijente sa emfizemom, očekuje se povećanje FEV1 na približno 55% od predviđenih, dok je poboljšanje FVC-ana skoro 70%.¹⁵⁹¹⁶⁰¹⁶¹

Presadivanjem oba pluća primaoci dobijaju još veći stepen poboljšanja funkcije pluća uključujući poboljšanje FEV1 na oko 80% od predviđenih. Pacijenti pokazuju značajno poboljšanje parcijalnog arterijskog pritiska kiseonika nakon transplantacije. Postoji trajno poboljšanje tokom nekoliko godina, nakon čega sledi očekivano opadanje tokom vremena. Studije su pokazale, da transplantacija i jednog i oba pluća, značajno poboljšava 6MVD, porast u saturaciji kiseonikom, i poboljšanje u NYHA (New York Heart Association) stadijumu.¹⁶²¹⁶³¹⁶⁴¹⁶⁵

Lobarna transplantacija pluća uglavnom se sprovodi kod dece i osoba s vrlo malim grudnim košem, jer transplantirani lobus treba pružiti kompletnu funkciju pluća. Ako se transplantacija sprovodi sa živog donora, donor je roditelj.²¹⁶⁶

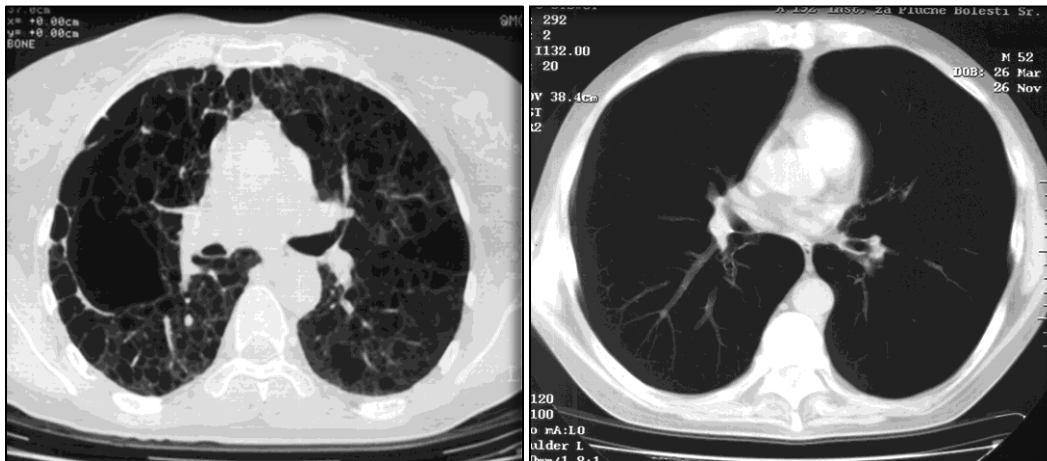
Transplantacija srca i pluća je postupak koji se sprovodi kod bolesnika sa Eisenmengerovim sindromom, teškim srčanim anomalijama koje nisu pogodne za kardiohiruršku korekciju i veoma retko kod bolesnika sa terminalnom bolešću pluća i srca. To je vrlo zahtevan hirurški postupak, a procenat ranog mortaliteta je veliki. Tromesečno preživljavanje iznosi 72%,

jednogodišnje 63% a deset godina preživi 31% bolesnika.²¹⁶⁷Godišnjobroj transplantacije srca i pluća je opao za više od 50% od početka devedesetih, delom zbog uspehai rezultata transplantacije jednog i oba pluća a delom i zato što nijedokazana jasna prednost preživljavanja kod ovog pristupa.¹⁶⁸

Brojni faktori utiču na odluku da se izvrši jedno, dvostruka ili transplantacija srca i pluća. To uključuje faktore primaoca, kao što su bolest, starost i već postojeći komorbiditeti, institucionalne preference, dostupnost organa i očekivano trajanje života primaoca, što sve utiče i na hitnost operacije.

Fiziološko testiranje je najčešće korišćen modalitet za procenu prognoze kod bolesnika sa HOBP-om. FEV1 nakon uzimanja bronhodilatatora je važan prediktor mortaliteta u HOBP-u. Drugi prediktori mortaliteta uključuju gubitak težine, dispneju, kapacitet vežbi. Egzarcerbacije HOBP-a koje zahtevaju čestu hospitalizaciju mogu biti prediktor lošeg ishoda. Najnoviji podaci ukazuju na to da multidisciplinarni pristupi u određivanju težine bolesti su bolji pristup i predskazanje u HOBP-u. Indeks obuhvata FEV1, 6-min hoda na daljinu, merenje dispneje i BMI, BODE skor, određuju preživljavanje bolje u HOBP-u nego sama spirometrija. Povećanje BODE skora je povezano sa lošom prognozom. Očigledno je da se može predložiti da samo HOBP bolesnici sa većim BODE skorom su verovatno sa boljim preživljavanjem od transplantacije.

Imidžing tehnike imaju manje definisanu ulogu u preoperativnoj evaluaciji za transplantaciju pluća. Nedavni izveštaj NETT-a potvrđuje da povećanje obima emfizema i distribucija nezavisno utiču na dugoročno preživljavanje u velikoj kohortnoj grupi medikalno lečenih bolesnika sa emfizemom. CT može da izmeni hirurški pristup transplantaciji pluća kod odabranih pacijenata. Osnovni CT može da ukaže koje pluće je više teško obolelo i izmeni izbor kandidata za transplantaciju. Slično tome, plućne čvorovi, sumnjive malignosti, su identifikovani na pretransplant CT-u kandidata za transplantaciju pluća. Konačno, prisustvo neočekivanih bronhiektazija može promeniti odluku da se izvrši DLT za razliku od SLT.



Slika10. CT nalaz end-stage emfizema

Komplikacije

Najčešće komplikacije nakon transplantacije pluća jesu: primarna disfunkcija grafta, akutno i hronično odbacivanje transplantata i infekcije.

Zarastanje anastomoze disajnih puteva je Ahilova peta ove procedure. Infekcije alografta su značajni uzrok morbiditeta i mortaliteta ovih bolesnika. Njihova učestalost je najveća u prvoj

posttransplantacijskoj godini kada su uzrok oko trećine smrtnih ishoda. Predisponirajući faktori su primena imunosupresivnih lekova te narušen mukocilijarni klirens i nedostatak refleksa kašlja, jer donorski organ nije inervisan. Takođe, pluća su organ koji je u direktnom kontaktu sa okolinom čime se znatno povećava njegova podložnost razvoju infekcija.

Primarna disfunkcija grafta događa se do 72 sata nakon transplantacije. Nastaje u oko 10% bolesnika i glavni je razlog ranoga posttransplantacijskog mortaliteta.

Hronično odbacivanje alografta glavni je uzrok morbiditeta i mortaliteta bolesnika nakon transplantacije pluća i razlog je oko 40% smrtnih ishoda.² Razlikuju se dva klinička fenotipa hroničnog odbacivanja plućnog alografta. To su obliterirajući bronhiolitis (BO) i restriktivni alotransplantni sindrom (RAS). BO je glavna manifestacija hroničnog odbacivanja pluća. Incidenca BO-a je retka u prvoj posttransplantacijskoj godini, a nakon prve godine incidenca postepeno raste. Kumulativna incidenca u prvih pet posttransplantacijskih godina iznosi 43 – 80% . Klinički se manifestuje kao opstruktivna plućna bolest.¹⁶⁹

RAS se karakteriše restriktivnim poremećajem ventilacije koji je posledica fibroziranja plućnog parenhima. Najčešće su zahvaćeni gornji režnjevi pluća. Od ukupnog broja bolesnika kod kojih se razvije hronična disfunkcija alografta njih 25 – 35% dobiju RAS. RAS ima znatan negativni uticaj na preživljavanje transplantiranih bolesnika. Prema podacima Torontske grupe, nakon nastupa simptoma hroničnog odbacivanja alografta prosečno preživljavanje bolesnika s kliničkom slikom BO-a jest 1421 dan, a sa RAS-om je 541 dan.¹⁷⁰

Obimna istraživanja su objavljeni u vezi hirurške terapije za naprednu HOBP i usmerena ka hirurškom otklanjanju hiperinflacije. Bulektomija i LVRS su osnovne hirurške tehnike za veoma ograničen broj pacijenata.

Pacijentima sa najgorim dugoročnim rezultatima, sa najviše poremećenom respiratornom funkcijom ili visokim stepenom emfizema na imidžing snimanjima, transplantacija pluća može da posluži kao moguća terapijska opcija ali samo za neke od ovih strogo selektovanih bolesnika.

Zaključak se zasniva na važnim prednostima koje LVRS može pružiti pacijentima pod pažljivim izborom i rigoroznom preoperativnom i perioperativnom negom. Ostaje nejasno koliko će dugo ove prednosti trajati i ko bi trebao biti kandidat. Ostala pitanja koja se tiču uloge preoperativne plućne rehabilitacije, kako LVRS poboljšava rad pluća i preživljavanje, kao i uticaj različitih hirurških tehnika na ishode LVRS-asa optimizmom očekujemo u bliskoj budućnosti od rezultata većih multicentarnih studija.

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

- Analizom patohistološkog supstrata i funkcionalnim ispitivanjem identifikovati pacijente sa emfizemom pluća, koji će uz prihvatljiv hirurški rizik, imati korist od hirurškog lečenja i da se identifikuju i isključe pacijenti koji nemaju korist od operacije.
- Na osnovu sprovedenih i analiziranih ispitivanja odrediti ciljne regije za primenu hirurške resekcije.
- Utvrditi distribuciju emfizema pluća prema starosnoj strukturi obolelih i prema polovima u odnosu na indikacije za operativno lečenje i u odnosu na vrstu patoanatomskog supstrata
- Utvrditi karakteristike patoanatomskog supstrata u odnosu na primenjeno hirurško lečenje i proceniti izbor i vrednost operativnih metoda i postupaka kojima se ostvaruju najbolji rezultati u odnosu na postavljene kriterijume ispitivanja
- Uticaj procenjenih preoperativnih kliničkih faktora na incidencu i vrstu postoperativnih komplikacija
- Izvršiti procenu mogućnosti kreiranja novih standarda preoperativnog ispitivanja bolesnika sa buloznim emfizemom pluća kod kojih se planira hirurško lečenje, u zavisnosti od dobijenih rezultata

3. MATERIJAL I METODE RADA

Ispitivanje je sprovedeno u Klinici za grudnu hirurgiju, Univerzitetskog Kliničkog centra Srbije u Beogradu i obuhvata 58 bolesnika kod kojih je učinjeno hirurško lečenje zbog emfizema pluća u periodu od 2007 god. - 2017 god. i postoperativnom praćenju u periodu od dve godine.

Prospektivna studija analizira preoperativne kliničke faktore (starost, udružena oboljenja, pušačke navike, opšte stanje bolesnika na osnovu NETT skora, stanje kardiovaskularnog sistema, laboratorijske analize, kvalitet života) nalaze standardne radiografije i kompjuterizovane tomografije grudnog koša, nalaze ventilaciono/perfuzione scintigrafije. kao i nalaze ispitivanja plućne funkcije (standardna spirometrija, telesna pletizmografija, difuzijski kapacitet, kardiopulmonalni test opterećenja, gasne analize arterijske krvi, 6-minutni test hoda, Body Mass Indeks, BODE skor).

Pre ispitivanja svaki ispitanik se u pisanoj formi upoznaje sa ciljem i načinom sprovođenja ispitivanja a nakon toga svaki ispitanik daje pismenu saglasnost za učešće u ispitivanju. Ispitivanje je u celini neinvazivno i ne utiče kako na preoperativnu pripremu, tako ni na postoperativni tok bolesnika koji su uključeni u studiju.

Anamneza - Podaci o pacijentu bazirali su se na ranijim bolestima i pušačkim navikama. Podaci iz anamneze koji su još beleženi jesu i pridružene bolesti. Ovi podaci su uzimani iz ranijih istorija bolesti, prateće medicinske dokumentacije i na osnovu farmakološke terapije koju je pacijent koristio, kao iprisustvo drugih bolesti: kardiomiopatije, ishemijske bolesti srca, hipertenzija, TBC pluća, bronhiektazije, Ca pluća, dijabetes itd.

Radiografijom grudnog koša određivan je stepen hiperinflacije (distenzije) toraksa kao i stepen opuštenosti (zaravnjenosti) dijafragme. Analizom imidžing metoda (RTG pluća i CT grudnog koša) određen je stepen regionalne parenhimske destrukcije kao i funkcionalne i lokalne distribucije emfizema.

Kod pacijenata su rađeni uobičajeni laboratorijski nalazi i testovi plućne funkcije koji se koriste u preoperativnoj proceni bolesnika koji su kandidati za resekciju plućnog parenhima:

Spirometrija- spirometrijsko ispitivanje plućne funkcije vršilo se metodom forsirane spirometrije prema zajedničkim ATS/ERS standardima iz 2005. godine, na pneumotahometru maske VIASYS MasterScreen Pneumo.

Bronhodilatacijski test se radio prema preporukama ATS/ERS GOLD 2008.

Difuzija- merenje difuzijskog kapaciteta pluća se radio prema ATS/ERS standardima iz 2005. godine, metodom pojedinačnog udaha („single breath“) na aparatu VIASYS MasterScreen Transfer.

Gasne analize arterijske krvi su se radile pomoću automatskog analizatora Radiometar Copenhagen ABL 5.

Ergospirometrija- vršila se na ergospirometru sa ergobiciklom po standardnom protokolu Odeljenja za ispitivanje plućne funkcije Klinike za plućne bolesti i TBC - UKCS-a na aparatu VIASYS MasterScreen CPX. Test uključuje merenje ventilacije, srčane frekvence, arterijskog pritiska u miru i pri doziranom opterećenju koje se uvećava za po 20 W svaka tri minuta do postizanja submaksimalnog zamora pacijenta, što uključuje pojavu submaksimalne srčane frekvence ili prelaska u anaerobni metabolizam (RER veći od 1) ili granično smanjene respiratorne rezerve. Test se prekida uvek kada se pacijenti žale na nedostatak vazduha, bolove u grudima, malaksalost, nesvesticu ili izražene bolove u mišićima nogu ili ako se registruje izražen skok arterijskog pritiska. Test nije rađen kod bolesnika sa ozbiljnim poremećajima srčanog ritma, neregulisanom arterijskom hipertenzijom ili znacima sveže ishemije miokarda.

6-minutni test hoda (6MTH) - je praktičan i jednostavan test, koji se i izvodi prema smernicama Američkog torakalnog udruženja (ATS guidelines for six minutes walking test, 2002.g.). Test meri rastojanje koje pacijent predje po ravnoj, tvrdoj površini u periodu od 6 minuta (6MTH), i to samodiktirajućim-tempom, ali najbržim koji može da primeni. Pacijent pre testa treba da se odmori sedeći u stolici, koja se nalazi u blizini početne pozicije, najmanje 10 minuta pre početka testa. Tokom ovog perioda, proverava se da li postoje neke kontraindikacije, meri se puls i krvni pritisak i pulsna oksimetrija SpO2. Pacijent pre testa ocenjuje svoj stepen dispnoje po Borgovoj skali. Nakon završenog testa sva ova merenja se ponavljaju i zapisuju.

Izračunavanje BMI i BODE indexa - Nakon urađenog 6MTH pacijentima se izračunava Body Mass Index (BMI) po formuli:

$$\text{BMI} = \text{TM (kg)} / \text{TV}^2(\text{m})$$

1. BMI < 18,5 Pothranjenost
2. BMI 18,5 – 24,9 Normalna uhranjenost
3. BMI 25 – 29,9 Prekomerna telesna masa(nije gojaznost)
4. BMI 30 – 34,9 Gोजaznost umerenog stepena
5. BMI 35 – 39,9 Gोजaznost teškog stepena
6. BMI > 40 Ekstremna gojaznost

BODE indeks je multidimenzijalni indeks koji u sebe inkorporira četiri parametra: BMI, Opstrukciju merenu preko FEV1, Dispnoju merenu pomoću mMRC, kapacitet za vežbanje izražen preko vrednosti 6MTH (Exercise capacity) (početna slova svakog parametra, na engleskom jeziku daju naziv ovog indeksa).

BODE index:

Post BD- FEV1 % Pred

1. $\geq 65\%$ (0 poena)
2. 50-64% (1 poen)
3. 36-49% (2 poena)
4. $\leq 35\%$ (3 poena)

6 Minute Walk Distance – šestominutni test hoda

1. ≥ 350 m (0 poena)
2. 250-349 m (1 poen)
3. 150-249 m (2 poena)
4. ≤ 149 m (3 poena)

MMRC Dispnea Skala

1. MMRC 0: Dispnea pri napronom vežbanju (0 poena)
2. MMRC 1: Dispnea pri hodu uzbrdo (0 poena)
3. MMRC 2: Dispnea pri hodu po ravnom, nephodan je odmor da bi došao do daha (1 poen)
4. MMRC 3: Mora stati nakon šetnje 100m ili nekoliko minuta hoda (2 poena)
5. MMRC 4: Ne može da napusti kuću, nedostatak vazduha pri presvlačenju odeće (3 poena)

Body Mass Index

1. >21 (0 poena)
2. <= 21 (1 poen)

Dobijene vrednosti svakog parametra pojedinačno, bodujemo na osnovu ovog scoring sistema, i njihovim sabiranjem se utvrđuje ukupna vrednost BODE indeksa. Ukupne rednosti BODE indexa kreću se 0-10, više vrednosti, posebno ≥ 7 povećane su sa većim stepenom mortaliteta.

Svi pacijenti su prošli preoperativnu plućnu rehabilitaciju. Rehabilitacija je sprovedena kao dvonedeljni ambulantni ili bolnički program. Tolerancija na napor je procenjena korišćenjem 6-minutnog testa hodanja (6MWT).

Indikacije za hiruršku intervenciju- vršenesu prema prihvaćenim standardima, procenom morfologije emfizema i stepena heterogenosti. Procena se vršila na osnovu radiografije pluća, kompjuterizovane tomografije grudnog koša i gornjeg abdomena, ventilaciono-perfuzione scintigrafije pluća, telesne pletizmografije, parametara plućne funkcije, fiberbronhoskopije. Ciljne zone za resekciju preoperativno su procenjene MSCT-om i ventilaciono-perfuzionom scintigrafijom.

Pacijent je na operacionom stolu postavljen u ležeći položaj i intubiran sa dvolumenskim endotrahealnim tubusom uz primenu OET anestezije. Nakon toga se pacijent postavlja u bočni dekubitalni položaj za jednostrani torakotomijski pristup.

Svi operativni pristupi su ostvareni kroz unilateralnu torakotomiju koja štedi mišiće, anterolateralni pristup kroz VI interkostalni prostor.

Grudni koš se otvara a pluća na operativnoj strani se kolabiraju. Na osnovu preoperativne detekcije patoanatomskog supstrata i karakterističnih radiografskih i CT znakova emfizemskih promena u plućima, kao i uz intraoperativnu procenu stepena destrukcije, vrši se procena stepena resekcije emfizemski izmenjenog parenhima. Identifikovane ciljne zone jasno su označene kao delovi koji su i dalje naduvani i nakon 3–5 min bez ventilacije.

Stepen i mesto resekcije su sprovedeni poštujući kriterijume za očuvanje volumena koji će omogućiti dovoljnu disajnu mehaniku i funkcionisanje preostalog pluća. Resekcija je vršena primenom mehaničkog linearnog GIA staplera (United States Surgical Corporation, Norwalk, CT; Ethicon, Inc, Cincinnati, OH) dužine 5 ili 7 cm a mesto prešivanja pluća je prekriveno tkivnim lepkom, kako bi se smanjilo curenje vazduhai proveravano tzv. vodenom probom. Nakon što se detaljno provere staplerske linije, da li postoji neko veće curenje vazduha, pažljivo se reekspandiraju pluća, postavljaju se torakalni drenovi i ostavljaju na podvodnu drenažu. Grudni koš se zatvori, pacijent se ekstubira u operacionoj sali ili ubrzo po dolasku u jedinicu intenzivne nege.

Kod svih bolesnika je postoperativno sproveden monitoring kardiovaskularnog sistema, kontrola gasne razmene, radiografska kontrola i praćenje.

Postoperativne komplikacije su sistematizovane na već standardizovani način: plućne, pleuralne, komplikacije od strane operativne rane i ostale. Posebno je analiziran uticaj navedenih kliničkih parametara i plućne funkcije na dužinu lečenja bolesnika kao i korelacija preoperativnih vrednosti plućne funkcije i testova opterećenja u odnosu na izmerene vrednosti u postoperativnim periodu.

Kod svih ispitivanih bolesnika su primenjene standardne mere postoperativne nege i fizikalne terapije.

Dijagnostika i klasifikacija emfizema najvećim delom zavisi od makroskopskog izgleda pluća. Nakon uzimanja uzoraka iz dobijenog hirurškog materijala, pristupa se standardnoj

patohistološkoj obradi tkiva: fiksacija, kalupljenje u parafinu, pravljenje mikrotomskih preseka i bojenje osnovnom hematoxilin-eozin tehnikom. Ukoliko je potrebno, mogu se koristiti i druge histohepijske metode bojenja tkiva, da bi se isključila značajna fibroza, procenilo zadebljanje zida krvnih sudova ili vizualizovala elastična vlakna (Van Gieson trichrome, Masson trichrome-Verhoeff itd.).

Jednostrana operacija je sprovedena kod pacijenata sa asimetričnom raspodelom emfizema između pluća, a pluća koje je imalo lošiju ventilaciono/perfuzijsku usklađenost i anatomsku destrukciju bilo je prvo operisano.

Bilateralni tretman je učinjen kod pacijenata sa simetrično distribuiranim emfizemom, a operacija je izvedena kao sukcesivni tj. odloženi postupak, u intervalu od 6-12 meseci. Vreme operacije na kontra-lateralnoj strani određeno je kombinacijom faktora kao što su oporavak pacijenata posle inicijalne hirurgije, poboljšanja izvršena nakon perioda intenzivne rehabilitacije i želja pacijenta za dodatnom operacijom. Pre nego je učinjena odložena operacija na kontra-lateralnoj strani, pacijenti su bili podvrgnuti periodu stabilizacije, optimizacije i rehabilitacije nakon inicijalne operacije kako bi dobili maksimalnu korist od svoje početne operacije.

Procena postoperativnih vrednosti plućne funkcije – vitalnog kapaciteta, forsiranog ekspiratornog volumena u prvoj sekundi, rezidualnog volumena, totalnog plućnog kapaciteta, stepena dispnee, BMI, tolerancije napora, terapije i kvaliteta života, vršena su šestog, dvanaestog i dvadeset četvrtog postoperativnog meseca.

3.1 OSNOVNE METODE STATISTIČKE OBRADe PODATAKA

U obradi rezultata studije koristila se statistička metodologija rada. U prvoj etapi statističke obrade rezultata formirana je baza podataka za sve bolesnike a zatim izvršeno njihovo sređivanje, grupisanje, uz tabelarno i grafičko prikazivanje rezultata po ispitivanim obeležjima.

Od deskriptivnih statističkih parametara za nivo analiziranih obeležja izračunavala se aritmetička sredina (X) sa merama disperzije (standardna devijacija SD i standardna greška SE) medijana, mod, kao i raspodela učestalosti kategorijalnih varijabli.

Za testiranje statističke značajnosti i proveru hipoteza koristili su se sledeći statistički postupci:

- Hi-kvadrat test,
- Studentov T-test,
- Anova test,
- Fischer-ov test tačne verovatnoće,
- Mann - Whitney test,
- Kruskal - Wallis test i
- Jednofaktorska analiza varijanse.

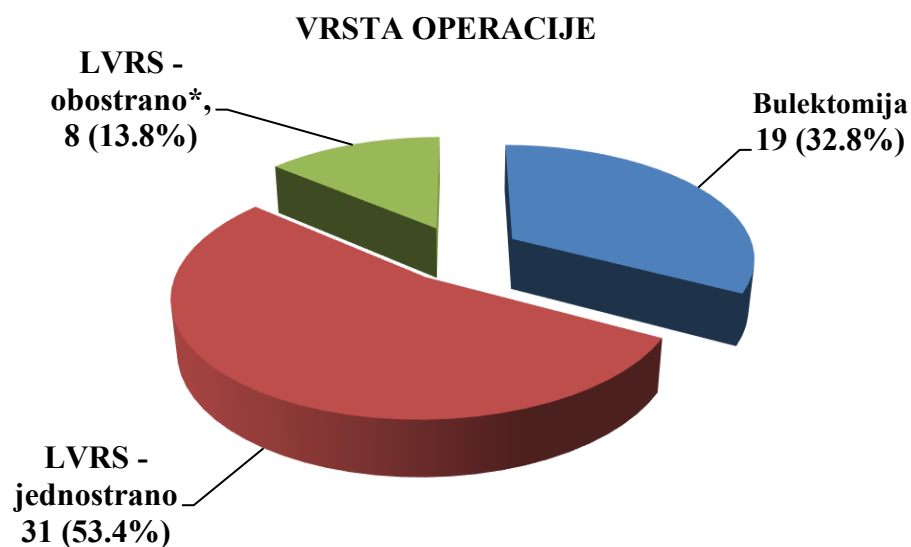
Da bi procenili pravu vrednost različitih dijagnostičkih i terapijskih postupaka uradilo se njihovo upoređivanje, odnosno izračunavanje mere validnosti i pouzdanosti.

Istraživanje je sprovedeno u Klinici za grudnu hirurgiju UKCS. Navedena ustanova predstavlja i nastavnu bazu Medicinskog Fakulteta Univerziteta u Beogradu. Kadrovski i materijalni resursi ustanove u kojoj je obavljeno istraživanje omogućili su sprovođenje navedenih mera i postupaka.

4. REZULTATI ISTRAŽIVANJA

Od ukupno 58 bolesnika koji su operisani zbog emfizema pluća, hirurška intervencija:

- Bulektomija primenjena je u 19 slučajeva (32.8%),
- Jednostrana Hirurška Redukcija Plućnog Volumena (LVRS-jednostrana) primenjena je u najvećem broju slučajeva (kod 31 pacijenta ili u 53.4%), što nije statistički značajno veći broj pacijenata u odnosu na primenjenu bulektomiju.
- Obostrana LVRS primenjena je u 8 slučajeva (13.8%), što je značajno manji broj pacijenata u odnosu na prve dve grupe ($p=0.034<0.05$). Grafikon 1.



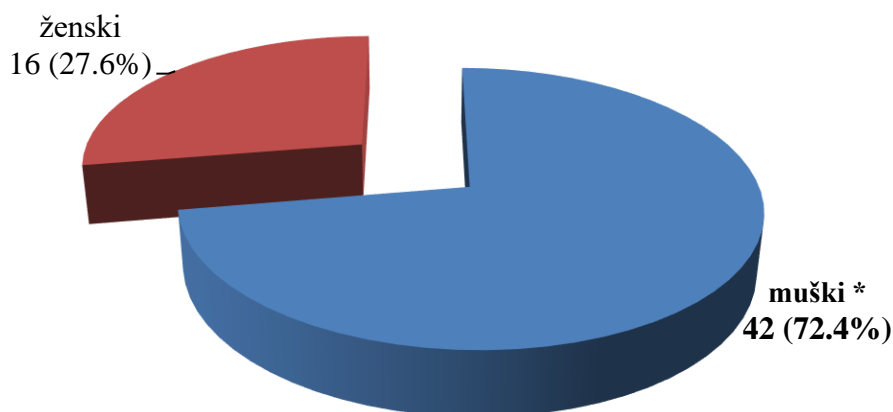
Grafikon 1. Vrsta operacije u hirurškom lečenju emfizema pluća

4.1. Preoperativni parametri u ispitivanim grupama

4.1.1. Pol i istarost

U ispitivanom uzorku pacijenata preovladjivao je muški pol u značajno većem broju u odnosu na ženski pol - 42 ispitanika (72.4%) prema 16 ispitanica (27.6%) ($p=0.001$). Grafikon 2.

POL



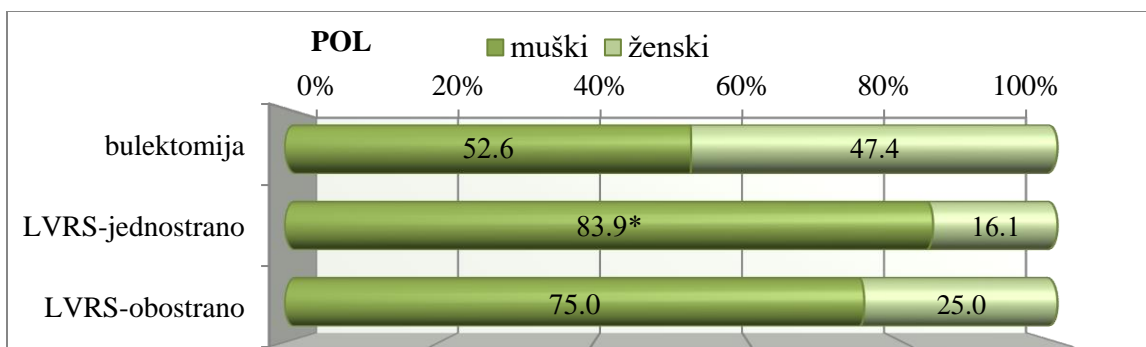
Grafikon 2. Raspodela ispitanika prema polu

Veća učestalost muškog pola iz ukupnog uzorka ispitanika operisanih zbog emfizema pluća, pokazuje se u svim podgrupama uzorka, koje se odnose na tip primenjene operacije. Međutim, u okviru grupe sa primenjenom bulektomijom i grupe sa primenjenom obostranom LVRS, razlika između muškog i ženskog pola nije značajna ($p=0.819$ i $p=0.157$). U okviru grupe gde je primenjena jednostrana hirurška redukcija plućnog volumena (LVRS-jednostrana), bilo je značajno više pacijenata muškog pola (83.9% prema 16.1%, $p<0.001$). U tome se grupe po polu, u odnosu na primenjeni tip operacije, značajno razlikuju ($p=0.048$). Tabela 1., Grafikon 3.

Tabela 1. Demografske karakteristike po grupama

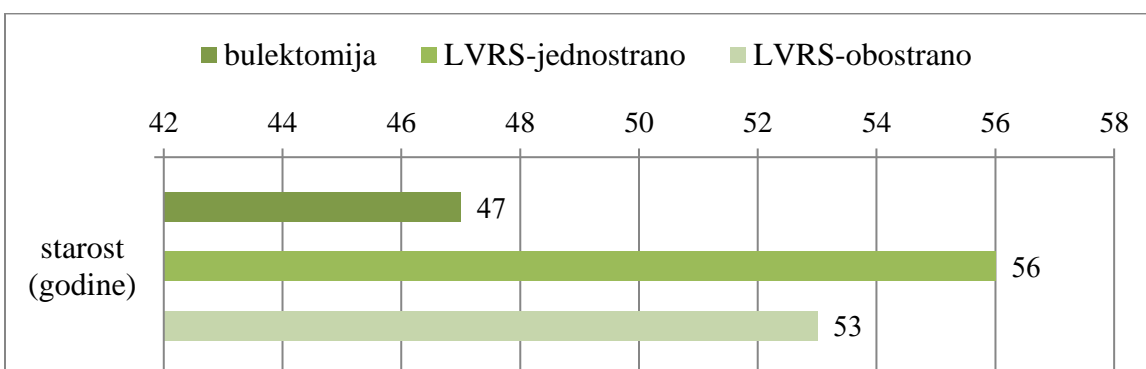
parametar	bulektomija		LVRS-jednostrano		LVRS-obostrano		UKUPNO		p
	N	%	N	%	N	%	N	%	
POL									
muški	10	52.6	26	83.9	6	75.0	42	72.4	0.048 *
ženski	9	47.4	5	16.1	2	25.0	16	27.6	
p	0.819		<0.001*		0.157		0.001*		
STAROST									
prosek(SD)	47 (7.2)		56 (5.8)		53 (3.5)		52 (7.2)		0.001 *
MIN-MAX	34-62		46-68		48-58		34-68		

* $p<0.05$ značajna razlika



Grafikon 3. Raspodela ispitanika prema polu u grupama

Najmanja prosečna starosna dob pacijenata bila je u grupi bulektomije - 47 godina. Ova prosečna starosna dob značajno je manja u odnosu na obe grupe kod primenjene hirurške redukcije plućnog volumena (jednostrane: $p < 0.001$ i obostrane: $p = 0.025$). Između starosne dobi u grupama sa LVRS, nema značajne razlike u prosečnoj starosnoj dobi (56 prema 53 godina, $p = 0.249$). Tabela 1., Grafikon 4.



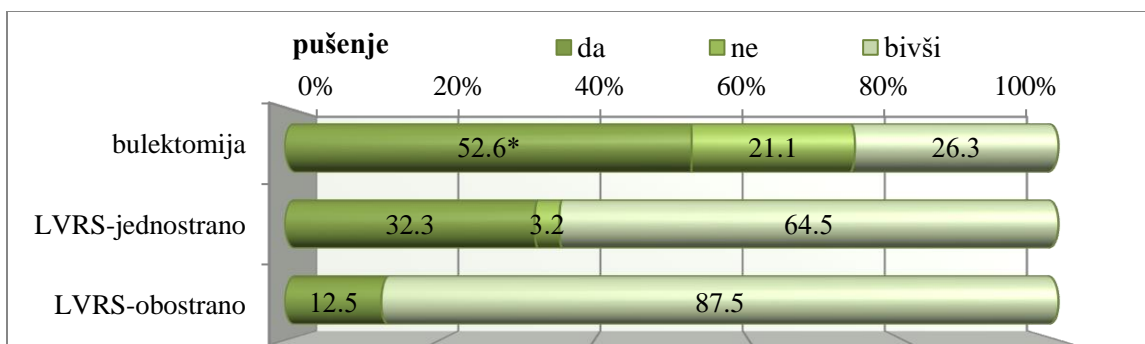
Grafikon 4. Raspodela ispitanika prema prosečnoj starosti u grupama

Preliminarna statistička analiza je pokazala da se raspodele analiziranih parametara ne razlikuju značajno u odnosu na pol i starosnu dob pacijenata, pa se nastavak statističkog utvrđivanja razlika odnosio na tip primenjenog operativnog zahvata.

4.1.2. Navika pušenja

Raspodela ispitanika prema iskazanoj navici pušenja, u okviru anamnestičkih podataka, pre primene operativnog zahvata, pokazuje da se grupe prema operativnom zahvatu značajno razlikuju. Ova razlika odnosi se na grupu kod operativnog zahvata bulektomija u odnosu na primenjene LVRS procedure. Tako su ispitanici iz prve operativne grupe - bulektomija, u najvećem broju slučajeva bili su aktivni pušači, dok su kod primenjene jednostrane LVRS, najčešće bili bivši pušači (52.6% prema 64.5%, $p = 0.030 < 0.05$)

Kada se uporede grupe sa primenjenom jednostranom i obostranom LVRS, dokazuje se da nema statistički značajne razlike u raspodelama ovih ispitanika. U najvećem broju slučajeva, kod jednostrane LVRS 64.5%, a i kod obostrane u 87.5% slučajeva, bolesnici su bili bivši pušači. ($p = 0.226$). Grafikon 5.



Grafikon 5. Raspodela ispitanika prema navici pušenja u grupama

4.1.3. Body Mass Index (BMI)

U okviru podataka Body Mass Indexa (BMI), predstavljao je karakteristiku od opšteg značaja o fizičkom statusu ispitanika – uhranjenosti, pre primene operativnog lečenja. Na Tabeli 2. je prikazana raspodela bolesika prema intervalnim vrednostima BMI, a takođe i prosečna vrednost i ekstremi ovog indeksa, po upoređivanim grupama u odnosu na vrstu primenjene operacije.

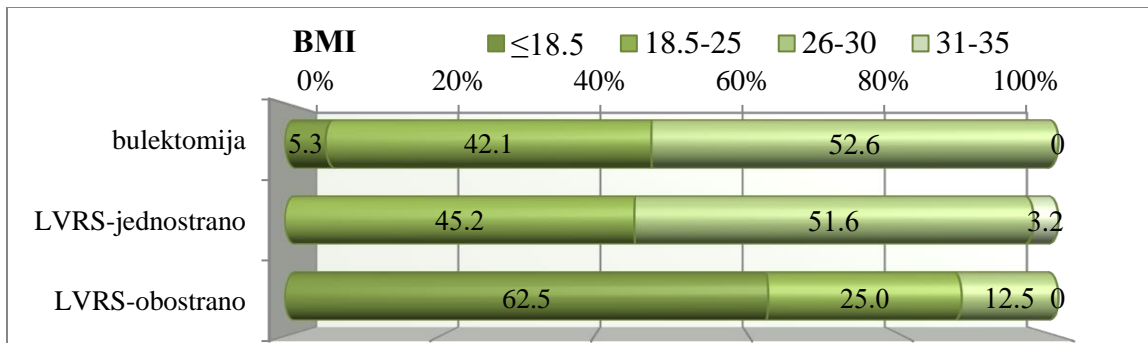
Statističko upoređenje BMI po grupama u odnosu na tip operacije pokazuje da su se one značajno razlikovale ($p=0.003$). Kada se raspodele uporede između grupa - bulektomije i jednostrane LVRS, utvrđuje se da su one slične. Odnosno, između učestalosti broja ispitanika sa normalnom uhranjenošću ili sa prekomernom telesnom masom, u ovim grupama, nije statistički značajno različita ($p=0.637$ i $p=0.715$). Nasuprot toga, u grupi gde je primenjena obostrana LVRS ispitanici su u najvećem broju slučajeva bili pothranjeni (62.5% slučajeva), što se razlikuje u odnosu na raspodele ispitanika u prve dve grupe. Tabela 2., Grafikon 6.

Ova značajnost razlika u raspodelama BMI, potvrđena je i upoređenjem prosečnih vrednosti BMI. Najmanji prosečni BMI od 19.9 utvrđen je kod grupe LVRS-obostrano, što je značajno manje u odnosu na proseke BMI kod primenjene bulektomije (23.9) i LVRS-jednostrano (24.2, $p=0.015$). Tabela 2., Grafikon 7.

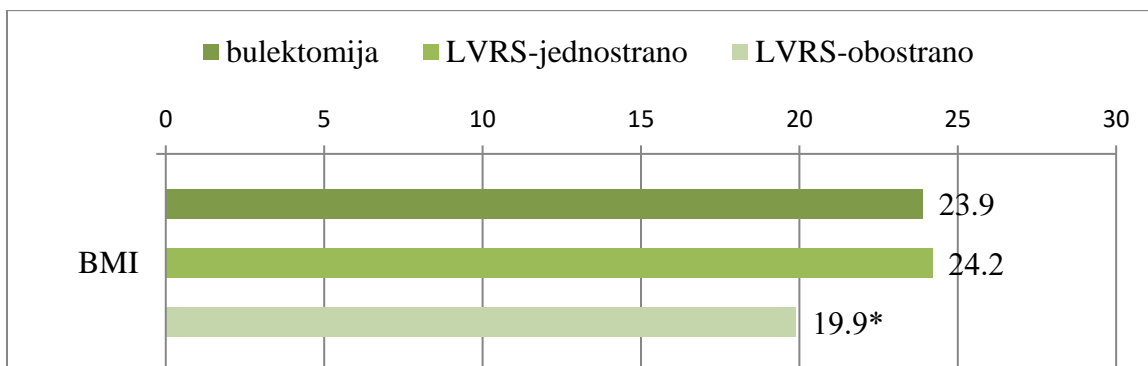
Tabela 2. Body Mass Index – BMI

parametar	bulektomija		LVRS-jednostrano		LVRS-obostrano		UKUPNO		p
	N	%	N	%	N	%	N	%	
BMI (intervali)									0.003 *
≤18.5	1	5.3	0	.0	5	62.5	6	10.3	
18.5-25	8	42.1	14	45.2	2	25.0	24	41.4	
26-30	10	52.6	16	51.6	1	12.5	27	46.6	
31-35	0	.0	1	3.2	0	.0	1	1.7	
BMI prosekSD	23.9 (3.2)		24.2 (3.5)		19.9 (3.9)		23.6 (3.7)		0.010 *
MIN-MAX	17-28		19-32		17-29		17-32		

* $p<0.05$ značajna razlika



Grafikon 6. Raspodela ispitanika prema vrednostima BMI



Grafikon 7. Raspodela ispitanika prema prosečnom BMI

4.1.4. 6 – minutni test hodanja (6MWT)

Korišćenjem 6-minutnog testa hodanja (6MWT), pacijenti su u preoperativnoj proceni raspoređeni u odnosu na tip primenjenog operativnog zahvata, što je prikazano na Tabeli 3.

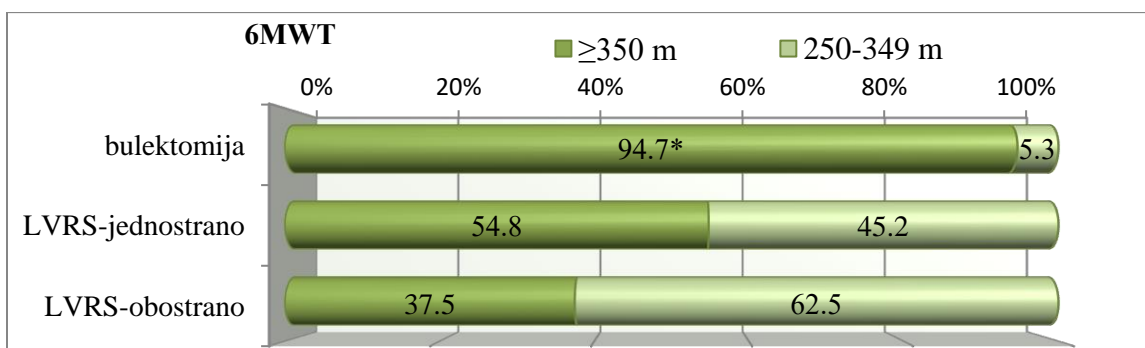
Primetno je da se najveća učestalost pacijenata koji su bili u stanju da pređu 350m ili više, u 6-minutnom intervalu, dešavao u grupi sa primenjenom bulektomijom (94.7% slučajeva). Ova učestalost značajno je veća u odnosu na druge dve grupe operisanih LVRS ($p=0.003$). U raspodeli broja pacijenata koji su u 6-minutnom intervalu prešli 350m ili više ili onih koji su prešli do ove granice u oba tipa primenjene operacije (jednostrano ili obostrano LVRS), nije bilo značajne razlike. Veći broj pacijenata je kod obostrane LVRS prešao do 349m (62.5%), u odnosu na jednostranu LVRS (45.2%), ali razlika nije značajna ($p=0.462$). Tabela 3., Grafikon 8.

Dokazane razlike u raspodelama pacijenata po pređenom rastojanju u 6-minutnom intervalu, potvrđuju i prosečne vrednosti pređenog intervala po grupama. Značajno veće pređeno rastojanje dokazano je u grupi pacijenata operisanih bulektomijom (prosečno 395m, $p=0.001$). Tabela 3., Grafikon 9.

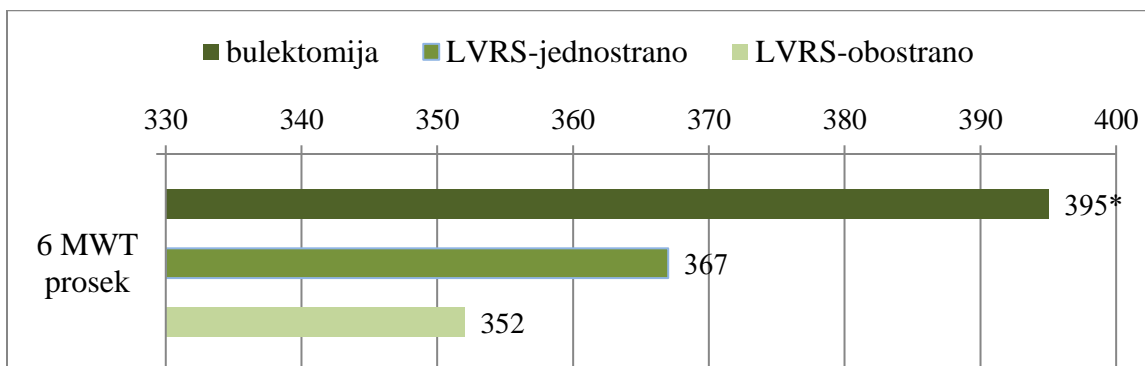
Tabela 3. Vrednosti 6 – minutnog testa hodanja (6 MWT)

parametar	bulektomija		LVRS-jednostrano		LVRS-obostrano		UKUPNO		p
	N	%	N	%	N	%	N	%	
6 MWT (intervali)									0.003 *
≥350 m	18	94.7	17	54.8	3	37.5	38	65.5	
250-349 m	1	5.3	14	45.2	5	62.5	20	34.5	
6 MWT prosek(SD)	395 (27.2)		367 (28.4)		352 (30.6)		374 (31.9)		0.001 *
MIN-MAX	340-436		326-420		320-410		320-436		

*p<0.05 značajna razlika



Grafikon 8. Raspodela vrednosti 6 MWT po grupama



Grafikon 9. Raspodela prosečno pređenog rastojanja u 6-minutnom intervalu

4.1.5. Dispneja

Stepen dispneje po Borgovoj skali, određen je pre 6MWT –a, raspodela ispitanika po vrednosti ovog parametra prikazana je na Tabeli 4. i Grafikonu 10.

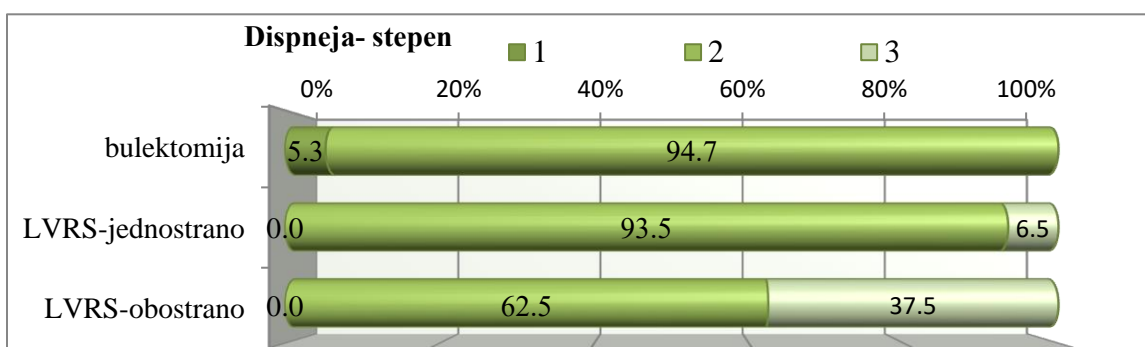
Značajna razlika raspodela stepena dispneje po grupama - tipu operacije (p=0.006), posledica je raspodele unutar grupe pacijenata gde je primenjena obostrana LVRS, tako da najveći broj pacijenata sa dispnejom stepena 2 (62.5%), što se ne razlikuje značajno u odnosu na preostalih 37.5% slučajeva sa stepenom dispneje 3 (p=0.480). Istovremeno, u grupi primenjene bulektomije i jednostrane LVRS, značajno je veća učestalost pacijenata sa stepenom 2 dispneje, pre primene operacije (94.7% i 93.5 % slučajeva). Tabela 4., Grafikon 10.

Zaključuje se da je prisustvo dispneje stepena 3 učestalija pojava u grupi primenjene obostrane LVRS, u odnosu na prethodne tipove operacije.

Tabela 4. Vrednosti stepena dispneje prema BORG skali

parametar	bulektomija		LVRS- jednostrano		LVRS- obostrano		UKUPNO		p
	N	%	N	%	N	%	N	%	
Dispneja									0.006 *
1stepen	1	5.3	0	.0	0	.0	1	1.7	
2stepen	18	94.7	29	93.5	5	62.5	52	89.7	
3stepen	0	.0	2	6.5	3	37.5	5	8.6	

*p<0.05 značajna razlika



Grafikon 10. Raspedela stepena dispneje prema BORG skali po grupama

4.1.6. Broj Leukocita

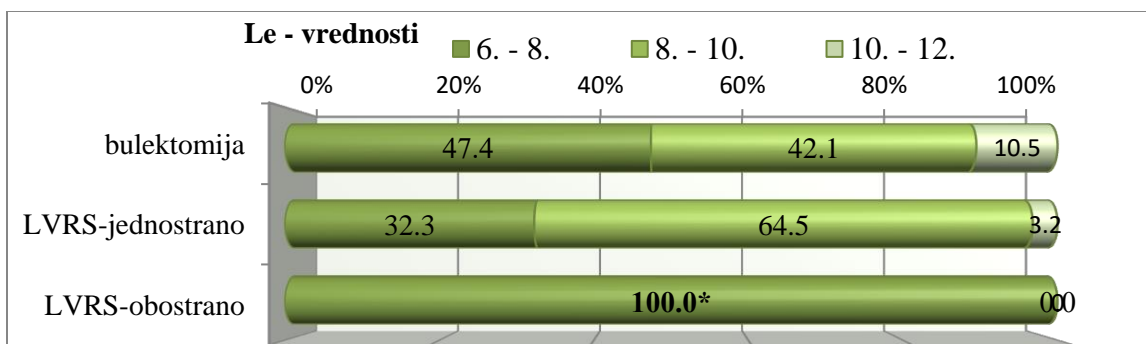
Raspedela vrednosti broja Le, prikazana je na Tabeli 5 i Grafikonu 11. u odnosu na tip operacije. Zastupljenost pacijenata sa vrednostima broja Le 6-8 i 8-10 ne razlikuje se značajno u okviru bulektomije (p=0.808). Takođe i kod pacijenata sa primenjenom jednostranom LVRS, nešto veći broj Le u intervalu 8-10, nije i statistički značajan u odnosu na zastupljenost u vrednostima 6-8 (64.5% prema 32.3%, p=0.068).

Svi pacijenti kod kojih je primenjena obostrana LVRS imali su vrednosti Le u intervalu 6-8. U tome se ova grupa značajno razlikuje u odnosu na prethodna dva tipa operacije (p=0.005). Tabela 5., Grafikon 11.

Tabela 5. Vrednosti broja Le

parametar	bulektomija		LVRS- jednostrano		LVRS- obostrano		UKUPNO		p
	N	%	N	%	N	%	N	%	
Le (vrednosti)									0.005 *
6-8	9	47.4	10	32.3	8	100.0	27	46.6	
8-10	8	42.1	20	64.5	0	.0	28	48.3	
10-12	2	10.5	1	3.2	0	.0	3	5.2	

*p<0.05 značajna razlika



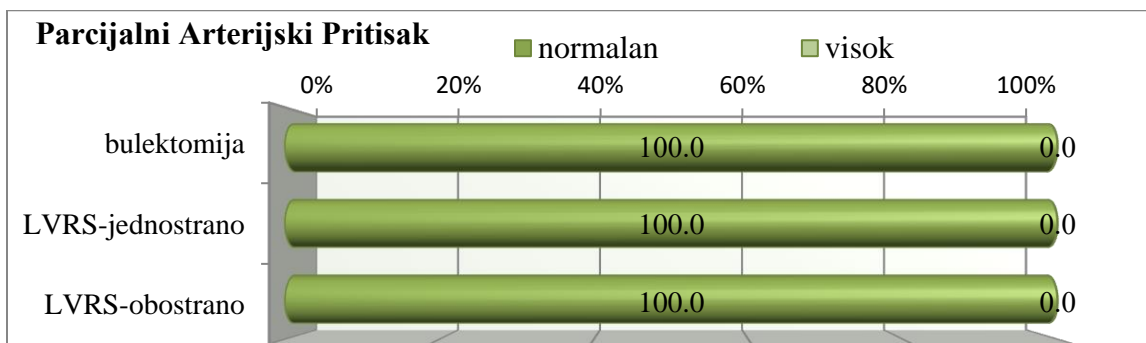
Grafikon 11. Raspedela vrednosti broja Le po grupama

4.1.7. Analize gasova u krvi

Pre početka operativnog zahvata svi pacijenti, bez obzira na tip operacije, imali su normalne vrednosti parcijalnog arterijskog pritiska. Tabela 6., Grafikon 12.

Tabela 6. Parcijalni Arterijski Pritisak(PAP)

parametar	bulektomija		LVRS-jednostrano		LVRS-obostrano		UKUPNO		p
	N	%	N	%	N	%	N	%	
PAP normalan	19	100.0	31	100.0	8	100.0	58	100.0	
visok	-	-	-	-	-	-	-	-	

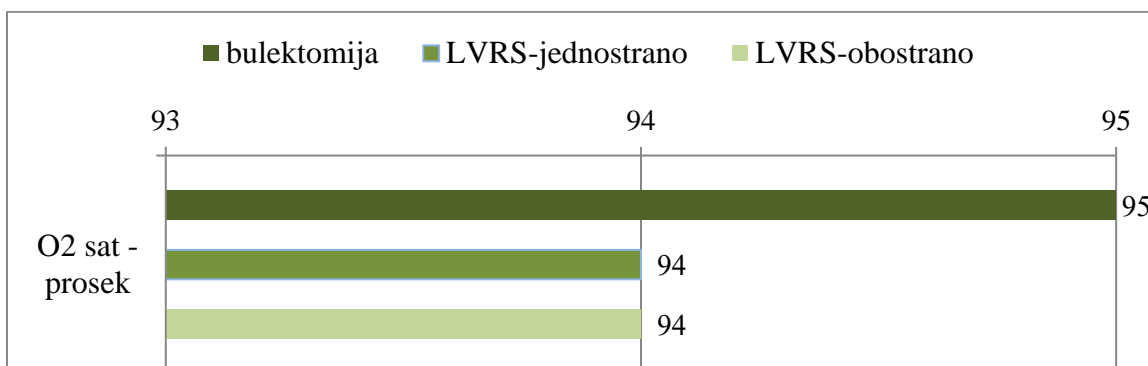


Grafikon 12. Raspedela vrednosti parcijalnog arterijskog pritiska (PAP) po grupama

Početne vrednosti O2 saturacije, u proseku su se kretale od 94-95%, bez statistički značajne razlike između grupa. Tabela 7., Grafikon 13.

Tabela 7. Vrednosti O2 saturacije

parametar	bulektomija	LVRS-jednostrano	LVRS-obostrano	UKUPNO	p
	O2 sat (prosek(SD) MIN-MAX	95 (1.3) 92- 98	94 (0.9) 92-96	94 (1.3) 92- 96	



Grafikon 13. Raspodela O2 saturacijepo grupama

4.1.8. Komorbiditeti

Raspodela udruženog kardiološkog nalazaprikazana je na Tabeli 8 i Grafikonu 14.

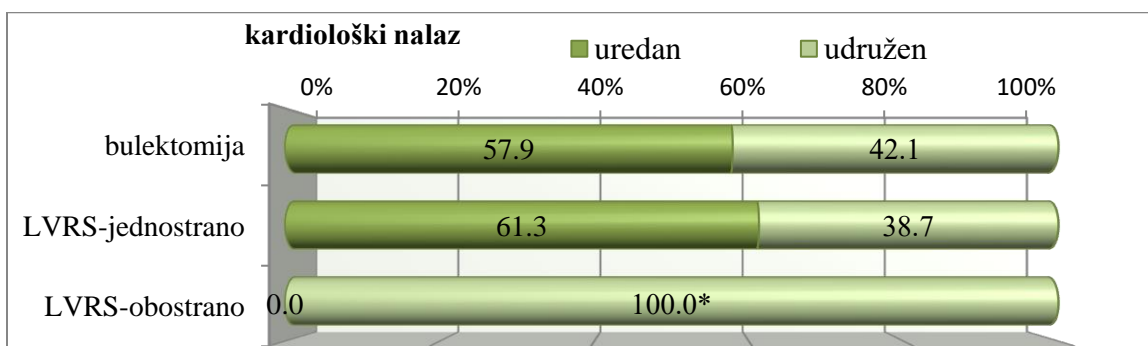
U odnosu na tip operacije zastupljenost pacijenata sa urednim, u odnosu na udruženi kardiološki nalaz, ne razlikuje se značajno u okviru bulektomije ($p=0.491$) i kod pacijenata sa primenjenom jednostranom LVRJ (61.3% prema 38.7%, $p=0.209$).

Svi pacijenti kod kojih je primenjena obostrana LVRJ imali su i udruženi kardiološki nalaz. U tome se ova grupa značajno razlikuje u odnosu na prethodne dve grupe ($p=0.005$). Tabela 8., Grafikon 14.

Tabela 8. Udruženi kardiološki nalaz

parametar	bulektomija		LVRJ-jednostrano		LVRJ-obostrano		UKUPNO		p
	N	%	N	%	N	%	N	%	
Kardiološki nalaz									0.007 *
uredan	11	57.9	19	61.3	0	.0	30	51.7	
udružen	8	42.1	12	38.7	8	100.0	28	48.3	

* $p<0.05$ značajna razlika



Grafikon 14. Raspodela kardiološkog nalazapo grupama

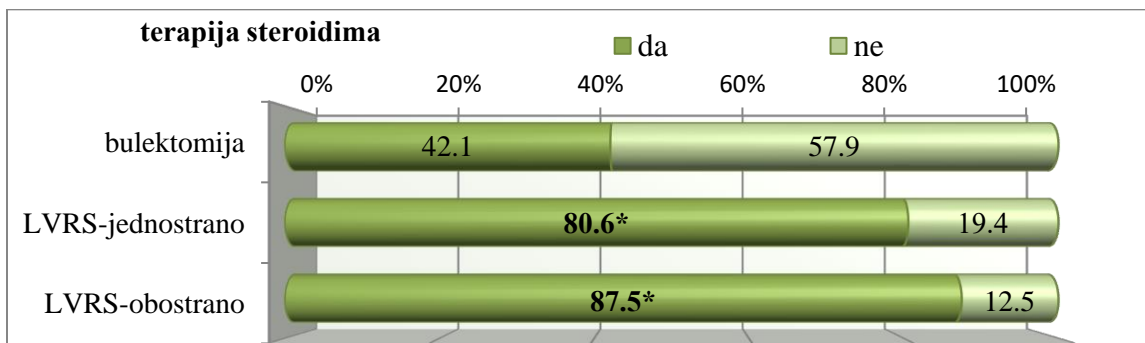
4.1.9. Terapija steroidima

Pacijenti kod kojih je primenjena LVRS operacija su u značajnom broju slučajeva, primali terapiju steroidima ($p < 0.001$). Nasuprot tih grupa, u grupi sa primenjenom bulektomijom, učestalost primene terapije steroidima ili ne, nije se značajno razlikovala. U tome se grupe sa primenom bulektomije i LVRS značajno razlikuju ($p = 0.008$). Tabela 9., Grafikon 15.

Tabela 9. Terapija steroidima

parametar	bulektomija		LVRS-jednostrano		LVRS-obostrano		UKUPNO		p
	N	%	N	%	N	%	N	%	
Terapija steroidima									0.008 *
da	8	42.1	25	80.6	7	87.5	40	69.0	
ne	11	57.9	6	19.4	1	12.5	18	31.0	

* $p < 0.05$ značajna razlika



Grafikon 15. Raspodela terapije steroidima po tipu operacije

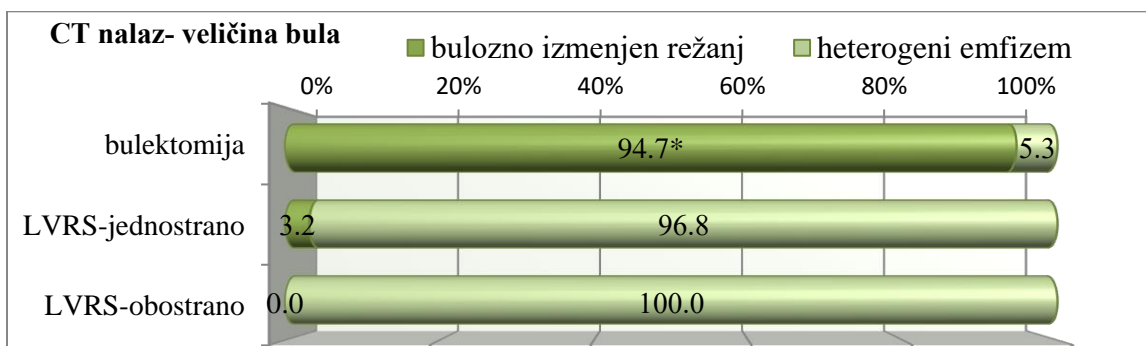
4.1.10. Radiološka dijagnostika

Pacijenti kod kojih je urađena jednostrana ili obostrana hirurška redukcija plućnog volumena - LVRS imali su najčešće (96.8-100% slučajeva) u rezultatu CT nalaza i scintigrafije pluća heterogeni emfizem pluća dominantno u gornjim ržnjevima. Kada je u pitanju bulektomija, CT nalaz i scintigrafija pluća ovih pacijenata su u signifikantnom broju (94.7% slučajeva) bili bulozno izmenjeni gornji režnjevi pluća. U tome se upoređivane grupe značajno ne razlikuju. Tabela 10., Grafikon 16.).

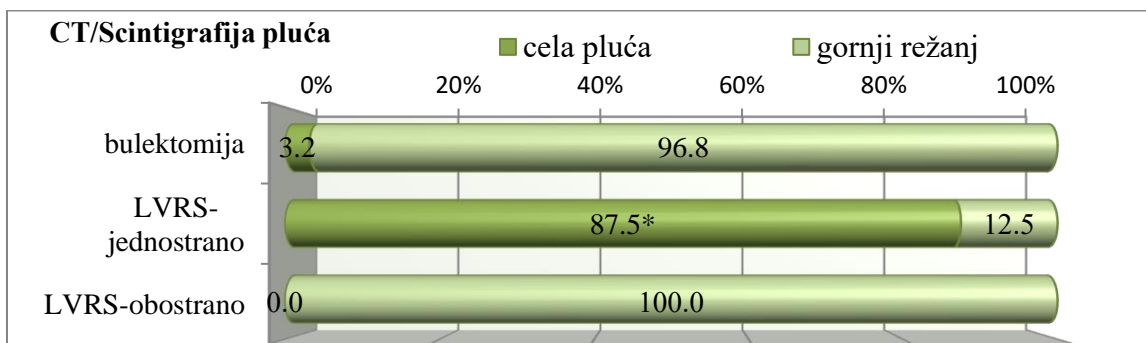
Razlika u upoređivanim grupama ne postoji zbog toga što je i u slučajevima bulektomije i LVRS (94.7% i 100% slučajeva) bio u pitanju gornji režanj u značajno velikom broju slučajeva. Tabela 10., Grafikon 17

Tabela 10. Preoperativni CT nalaz i scintigrafija pluća

parametar	bulektomija		LVRS-jednostrano		LVRS-obostrano		UKUPNO		p
	N	%	N	%	N	%	N	%	
CT nalaz veličina bula									
bulozno izmenjen režanj	18	94.7	1	3.2	0	.0	19	32.8	0.001*
heterogeni emfizem	1	5.3	30	96.8	8	100.0	39	67.2	
CT/Scintigrafija pluća									
gornji režanj	18	94.7	1	3.2	7	87.5	26	44.8	0.001*
cela pluća	1	5.3	30	96.8	1	12.5	32	55.2	



Grafikon 16. Raspodela emfizema prema CT nalazu



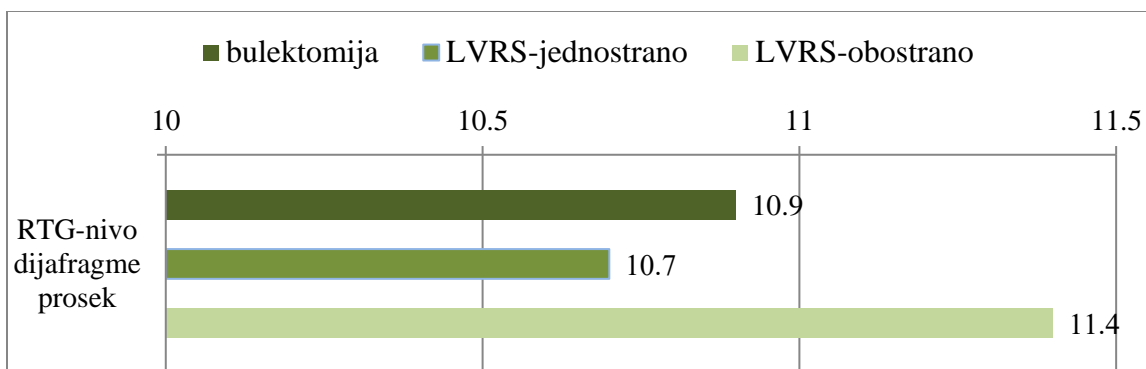
Grafikon 17. Raspodela emfizema prema nalazu CT/scintigrafije pluća

Na Tabeli 11. i Grafikonu 18. se vidi da se prosečna vrednost nivoa dijafragme prema interkostalnom prostoru, određena RTG nalazom, nije značajno razlikovala u odnosu na grupe. (od 10.7 do 11.4 i.c prostora, $p=0.059$).

Tabela 11. Preoperativni RTG nalaz nivoa dijafragme prema i.c prostoru

parametar	bulektomija		LVRS-jednostrano		LVRS-obostrano		UKUPNO	p
	prosek(SD)	MIN-MAX	prosek(SD)	MIN-MAX	prosek(SD)	MIN-MAX		
RTG-nivo dijafragme								
prosek(SD)	10.9 (0.5)		10.7 (0.5)		11.4 (0.5)		10.9 (0.5)	0.059
MIN-MAX	9- 12		10- 11		11- 12		9- 12	

* $p<0.05$ značajna razlika



Grafikon 18. Raspodela RTG nalaza nivoa dijafragme

4.1.11. BODE Index

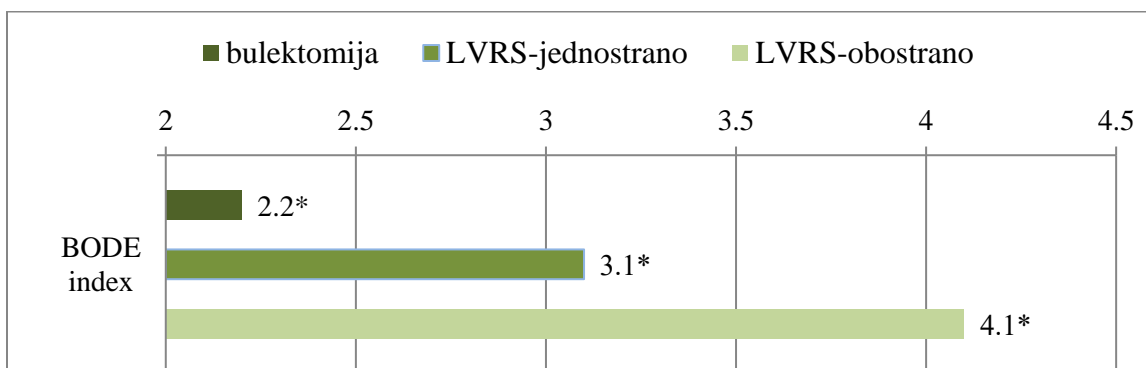
Statističkim testiranjem razlika u prosečnim vrednostima multidimenzionalnog BODE indeksa, utvrđuje se da postoji značajna razlika između svih upoređivanih proseka u odnosu na tip naknadno primenjenog operativnog zahvata.

Tako je najniža prosečna vrednost ovog indeksa utvrđena nakon bulektomije (2.2), zatim jednostrane LVRJ (3,1), a najveća prosečna vrednost postoji kada je naknadno primenjena obostrana LVRJ (4.1).Tabela 12., Grafikon 19.

Tabela 12. Vrednosti BODE index-a

parametar	bulektomija	LVRJ-jednostrano	LVRJ-obostrano	UKUPNO	p
BODE index					
prosek(SD)	2.2 (0.5)	3.1 (0.9)	4.1 (1.4)	3.9 (1.1)	0.001*
MIN-MAX	2 - 4	2 - 5	2 - 6	2 - 6	

*p<0.05 značajna razlika



Grafikon 19. Raspodela BODE index-a po tipu operacije

4.1.12. Preoperativni disajni parametri

Prosečne vrednosti disajnih parametara, pre primenjene hirurške intervencije, u poređenju između grupa, prikazane su uz ostale deskriptivne parametre na Tabeli 13.

Primetno je da u upoređenju parametara kod pacijenata sa primenjenom bulektomijom, u odnosu na jednostranu i obostranu LVRS, postoji dosta sličnosti u izraženim značajnostima. Jedino u poređenju prosečnog skora dispneje dokazano je da ona kod bulektomije nije statistički značajno niža nego kod jednostrane LVRS (1.95 prema 2.06, $p=0.104$), dok u poređenju sa dvostranom LVRS jeste (1.95 prema 2.38, $p=0.005$).

Tabela 13. Preoperativni disajni parametri

parametar	bulektomija ₁				LVRS-jednostrano ₂				LVRS-obostrano ₃				p		
	min.	max	SR	sd	min.	max	SR	sd	min.	max	SR	sd	p ₁₂	p ₂₃	p ₁₃
FVC (L)	2.78	4.36	3.75	0.38	2.79	4.12	3.64	0.38	2.32	3.95	3.23	0.44	0.333	0.014	0.005
FVC (%)	68	87	78.05	5.86	63	83	74.55	4.53	58	76	67.88	5.46	0.022	0.001	<0.001
FEV1 (L)	1.91	2.63	2.21	0.17	1.39	2.69	2.06	0.25	1.65	2.23	1.89	0.20	0.037	0.088	<0.001
FEV1 (%)	51	63	58.63	4.45	42	63	52.65	5.49	44	61	51.12	4.94	<0.001	0.482	0.001
FEV1 (g)	0	1	0.95	0.22	1	2	1.32	0.47	1	2	1.50	0.53	0.002	0.364	0.001
FEV1/FVC1	61	74	68.21	3.75	44	76	64.16	7.74	49	71	65.50	6.94	0.039	0.659	0.198
TLC (L)	4.91	7.12	5.60	0.76	4.91	8.24	6.15	0.90	5.32	7.23	6.51	0.71	0.029	0.310	0.008
TLC (%)	112	138	118.5	7.65	106	138	120.6	8.31	118	139	128.7	6.47	0.368	0.015	0.003
RV (L)	2.86	4.91	3.39	0.55	2.63	5.47	3.84	0.66	3.43	4.93	4.39	0.51	0.019	0.034	<0.001
RV (%)	126	183	146.05	11.7	131	275	159.19	31.93	146	215	175.88	22.27	0.091	0.174	<0.001
RV/TLC%	0.39	0.59	0.48	0.04	0.41	0.75	0.52	0.08	0.51	0.63	0.59	0.04	0.022	0.014	<0.001
RV/TLC	1.17	1.38	1.28	0.06	1.09	2.32	1.40	0.28	1.16	1.84	1.39	0.19	0.031	0.929	0.036
DLCO (L)	5.3	6.7	5.95	0.34	4.9	6.9	6.01	0.51	5.1	6.7	5.75	0.58	0.616	0.203	0.270
DLCO (%)	57	73	66.6	3.8	51	71	63.1	5.4	61	71	65.1	4.0	0.016	0.328	0.368
dispneja	1	2	1.95	0.22	2	3	2.06	0.25	2	3	2.38	0.50	0.104	0.031	0.005

bold- $p<0.05$ značajna razlika, min-minimum, max-maksimum, SR-prosek, SD-standardna devijacija

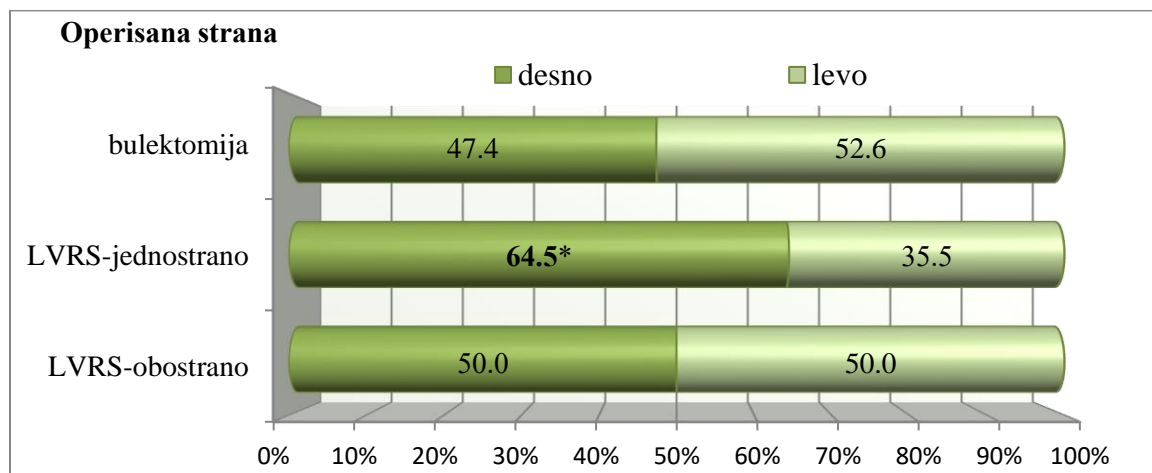
4.1.13. Operisana strana

Na Tabeli 14. i Grafikonu 20. prikazana je strana ili redosled primene operativnog zahvata u odnosu na stranu pluća. prema tipu operacije. Postoji statistički značajna razlika u ovoj raspodeli ($p=0.032<0.05$). Tako je kod primene jednostrane LVRS, u značajno većem broju slučajeva primenjen hirurški zahvat na desnom plućnom krilu (20 prema 11 slučajeva, ili 64.5% prema 35.5%. $p=0.001$).

Kod primene bulektomije i obostrane LVRS primena operativnog zahvata na desnoj ili levoj strani bila je slična, odnosno, bez značajne razlike ($p=0.646$).

Tabela 14. Operisana strana u odnosu na tip operacije

parametar	bulektomija		LVRS-jednostrano		LVRS-obostrano		UKUPNO		p
	N	%	N	%	N	%	N	%	
operisana strana									
desno	9	47.4	20	64.5	4	50.0	33	56.1	0.032*
levo	10	52.6	11	35.5	4	50.0	25	43.9	



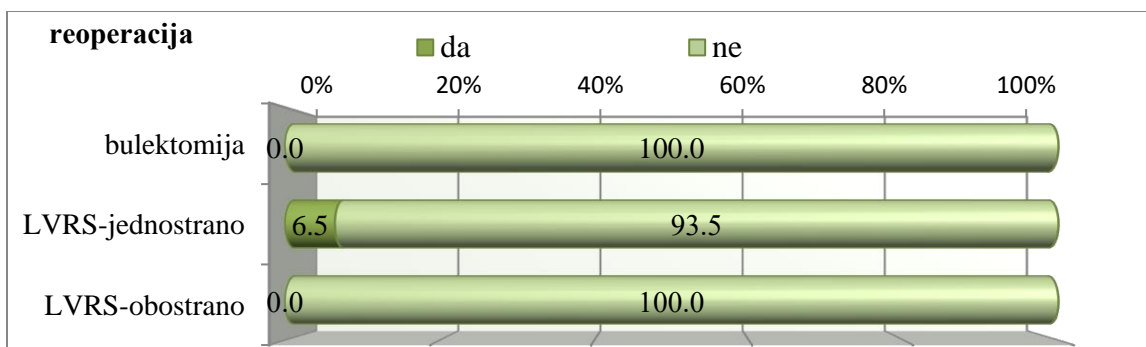
Grafikon 20. Operisana strana u odnosu na tip operacije

4.2. Postoperativne komplikacije

Reoperacije su, u istraživanom uzorku pacijenata, bile veoma redak događaj (dve reoperacije zbog postoperativnog krvarenja). Tako je od 93.5% - 100% pacijenata bilo bez ovih komplikacija, što je očigledna značajnost koju ne treba posebno statistički dokazivati. Tabela 15., Grafikon 21.

Tabela 15. Postoperativne komplikacije - Reoperacija

parametar	bulektomija		LVRS-jednostrano		LVRS-obostrano		UKUPNO		p
	N	%	N	%	N	%	N	%	
Postoperativne komplikacije									
reoperacija - DA	0	.0	2	6.5	0	.0	2	3.4	0.106
NE	19	100.0	29	93.5	8	100.0	55	3.4	

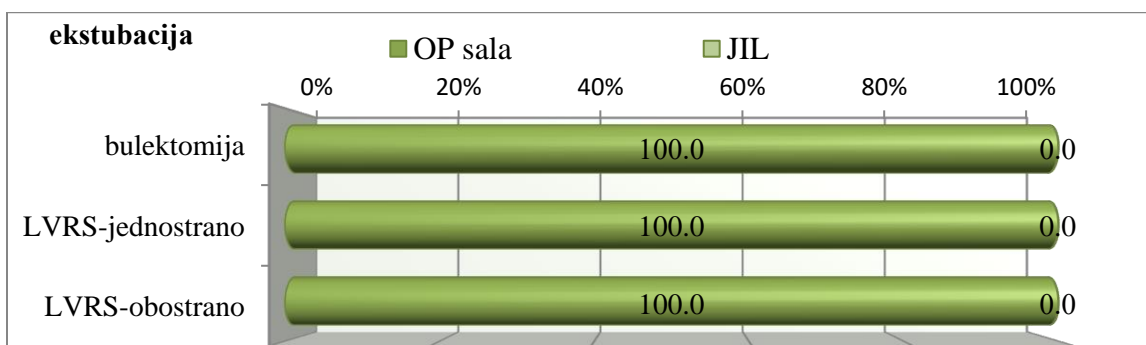


Grafikon 21. Raspodela reoperacija po grupama

Ekstubacije su u svim slučajevima učinjene u neposrednom postoperativnom terminu u operacionoj sali. Tabela 16., Grafikon 22.

Tabela 16. Postoperativne komplikacije - Ekstubacija pacijenta

parametar	bulektomija		LVRS-jednostrano		LVRS-obostrano		UKUPNO	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Postoperativne komplikacije								
ekstubacija OP sala	19	100.0	31	100.0	8	100.0	58	100.0
JIL	0	.0	0	.0	0	.0	0	.0

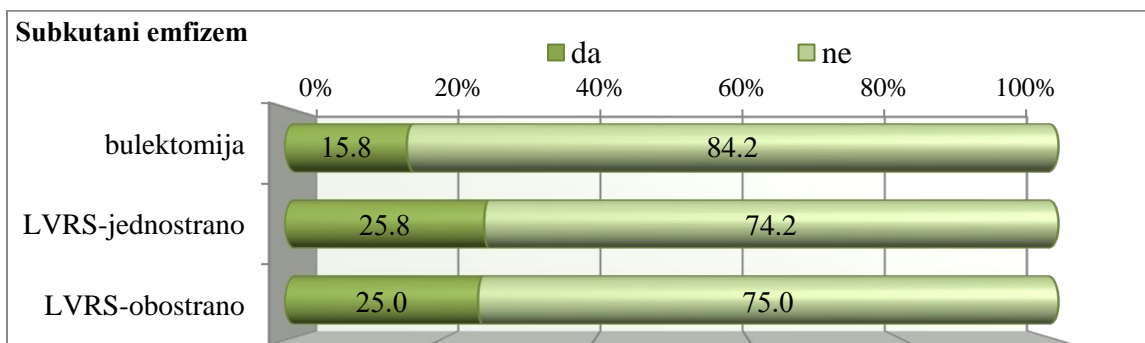


Grafikon 22. Raspodela ekstubacija po grupama

Postoperativna komplikacija u vidu subkutanog emfizema se u značajno malom broju slučajeva javila kod pacijenata, bez obzira na vrstu hirurškog zahvata. Naročito je mala učestalost ove pojave nakon bulektomije (3 slučaja, 15.8%). Kod primene LVRS (jednostrane ili obostrane), zastupljenost subkutanog emfizema, kao postoperativne komplikacije, je u oko 25% slučajeva. Statističkim testiranjem značajnosti razlika u raspodelama učestalosti subkutanog emfizema između grupa se dokazuje da ona nije značajna ($p=0.704$). Tabela 16., Grafikon 22.

Tabela 16. Postoperativne komplikacije - Subkutani emfizem

parametar	bulektomija		LVRS-jednostrano		LVRS-obostrano		UKUPNO		p
	N	%	N	%	N	%	N	%	
Postoperativne komplikacije									0.704
Subkutani emfizem									
DA	3	15.8	8	25.8	2	25.0	13	22.4	
NE	16	84.2	23	74.2	6	75.0	45	77.6	

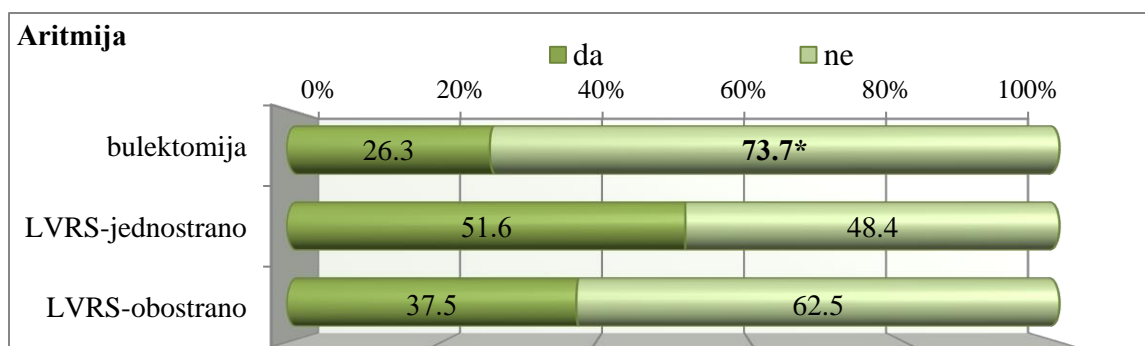


Grafikon 22. Raspedela pojave subkutanog emfizema po grupama

Kao postoperativna komplikacija srčana aritmija se javila, u grupi pacijenata nakon bulektomije kod 26.3%, a kod LVRS (jednostrana ili obostrana), pojava aritmije nije značajna u odnosu na njeno odsustvo (51.6% , p=0.857 i 37.5%, p=0.480). Tabela 17., Grafikon 23.

Tabela 17. Postoperativne komplikacije – Aritmija

parametar	bulektomija		LVRS-jednostrano		LVRS-obostrano		UKUPNO		p
	N	%	N	%	N	%	N	%	
Postoperativne komplikacije									0.049*
Aritmija									
DA	5	26.3	16	51.6	3	37.5	24	41.4	
NE	14	73.7	15	48.4	5	62.5	34	58.6	

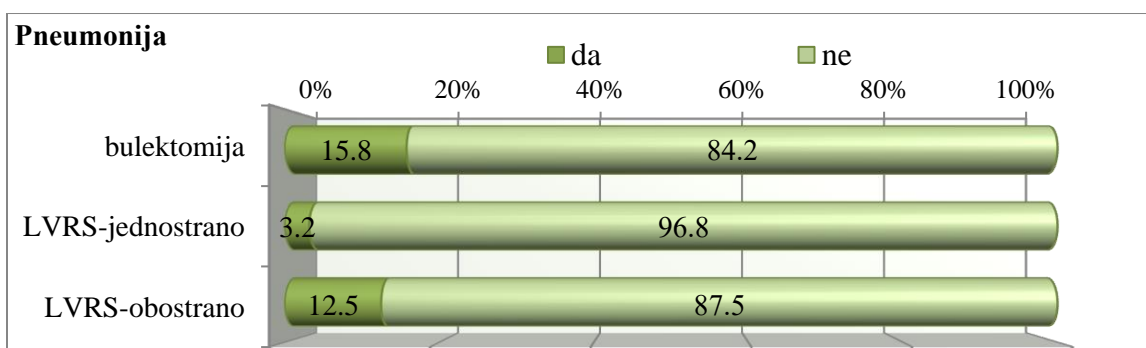


Grafikon 23. Raspedela aritmija po tipu operacije

Pneumonija se kao postoperativna komplikacija hirurškog lečenja emfizema pluća javljala vrlo retko. Bez obzira na tip hirurškog lečenja, pneumonija se nije javila u 84.2%-96.8% slučajeva, u tome se upoređivane grupe značajno ne razlikuju ($p=0.287$). Tabela 18., Grafikon 24.

Tabela 18. Postoperativne komplikacije – Pneumonija

parametar	bulektomija		LVRS-jednostrano		LVRS-obostrano		UKUPNO		p
	N	%	N	%	N	%	N	%	
Postoperativne komplikacije									0.287
Pneumonija DA	3	15.8	1	3.2	1	12.5	5	8.6	
NE	16	84.2	30	96.8	7	87.5	53	91.4	

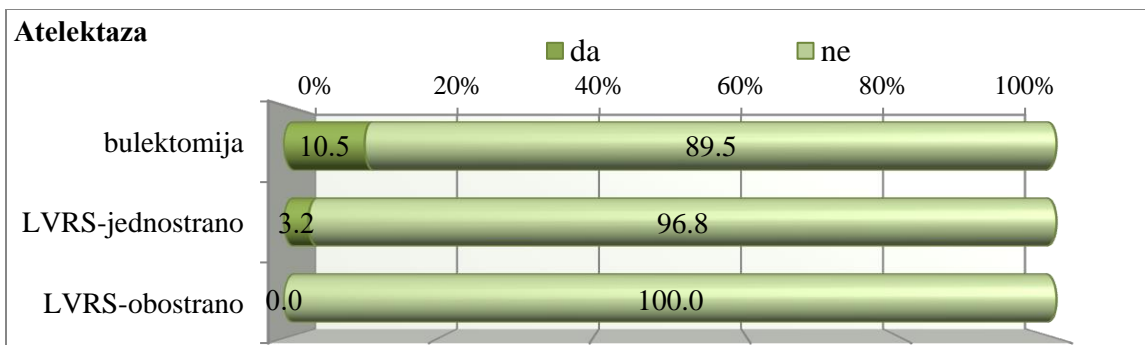


Grafikon 24. Raspodela pneumonija po grupama

Atelektaza se kao postoperativna komplikacija hirurškog lečenja emfizema pluća javlja vrlo retko. Bez obzira na tip hirurškog lečenja, atelektaza se nije javila u 89.5%-100% slučajeva, u tome se upoređivane grupe značajno ne razlikuju ($p=0.570$). Tabela 19., Grafikon 25.

Tabela 19. Postoperativne komplikacije – Atelektaza

parametar	bulektomija		LVRS-jednostrano		LVRS-obostrano		UKUPNO		p
	N	%	N	%	N	%	N	%	
Postoperativne komplikacije									0.570
Atelektaza DA	2	10.5	4	12.9	0	.0	6	10.3	
NE	17	89.5	27	87.1	8	100.0	52	89.7	



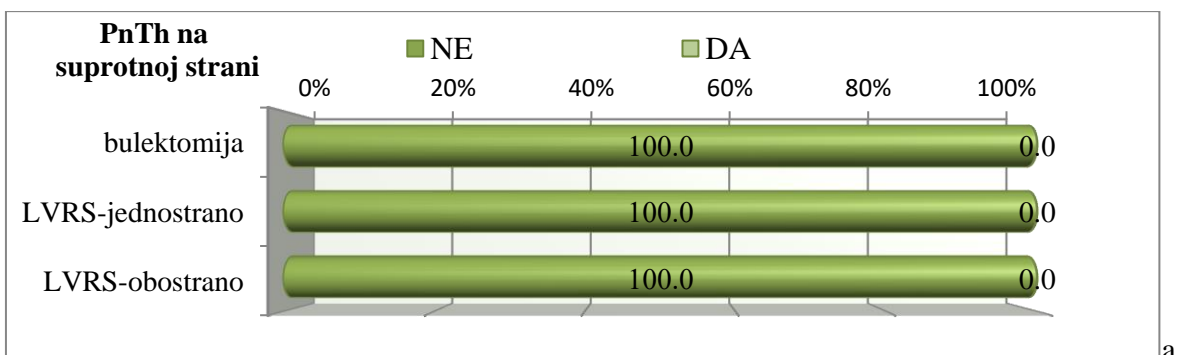
Grafikon 25. Raspodela atelektaza po grupama

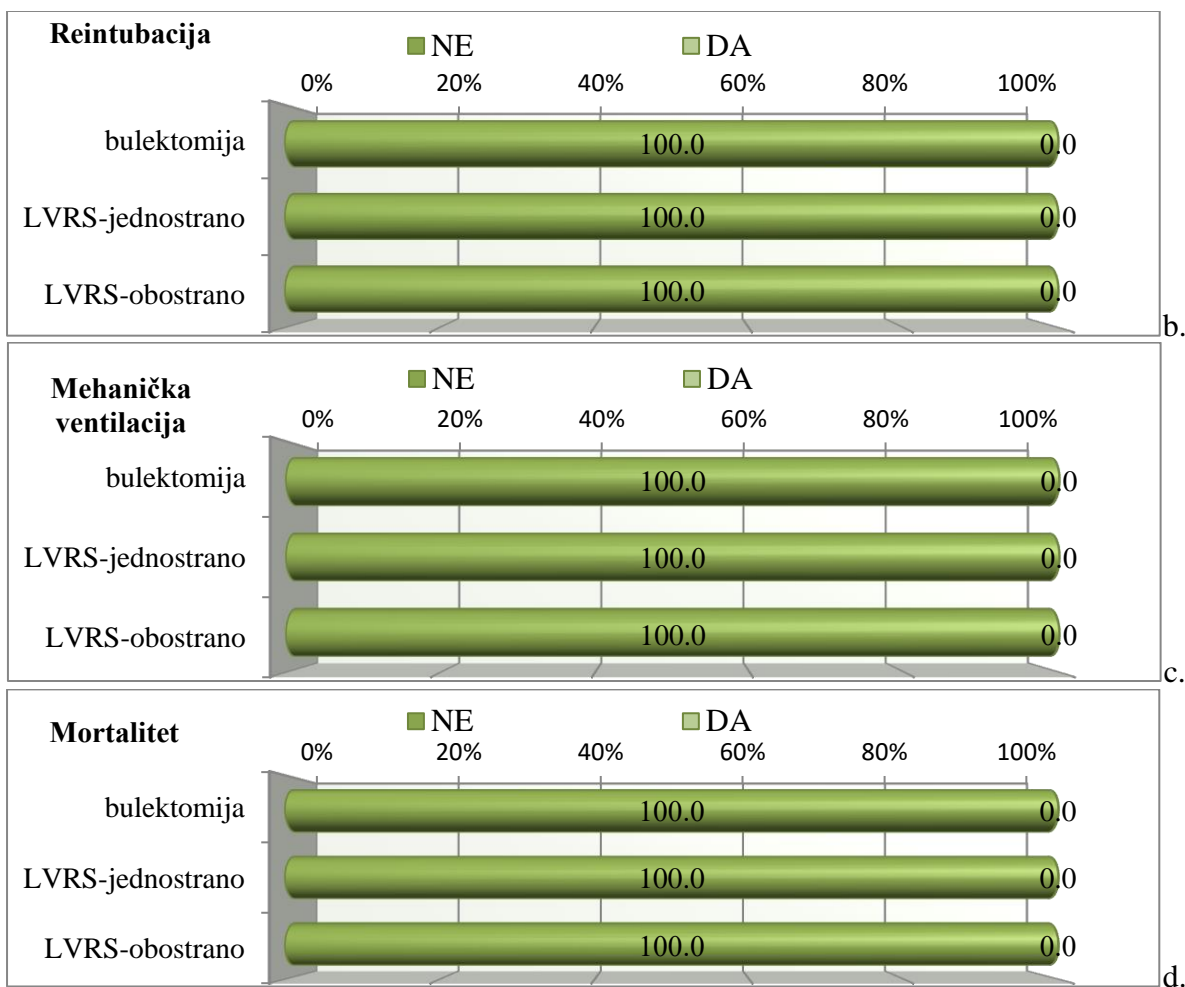
Ostale postoperativne komplikacije nakon hirurškog lečenja emfizema pluća, prikazane na Tabeli 20 i Grafikonu 26a-26c, nisu se javile ni u jednom slučaju operativno lečenih pacijenata.

Mortalitet nije zabeležen ni u jednom slučaju u neposrednom postoperativnom periodu praćenja operisanih pacijenata tokom hospitalizacije. Tabela 20., Grafikon 26d.

Tabela 20. Ostale postoperativne komplikacije i mortalitet

parametar	bulektomija		LVRS-jednostrano		LVRS-obostrano		UKUPNO		p
	N	%	N	%	N	%	N	%	
Postoperativne komplikacije									
PnTh na suprotnoj strani NE	19	100.0	31	100.0	8	100.0	58	100.0	-
Reintubacija NE	19	100.0	31	100.0	8	100.0	58	100.0	-
Mehaničkaventilacija NE	19	100.0	31	100.0	8	100.0	58	100.0	-
Mortalitet NE	19	100.0	31	100.0	8	100.0	58	100.0	-



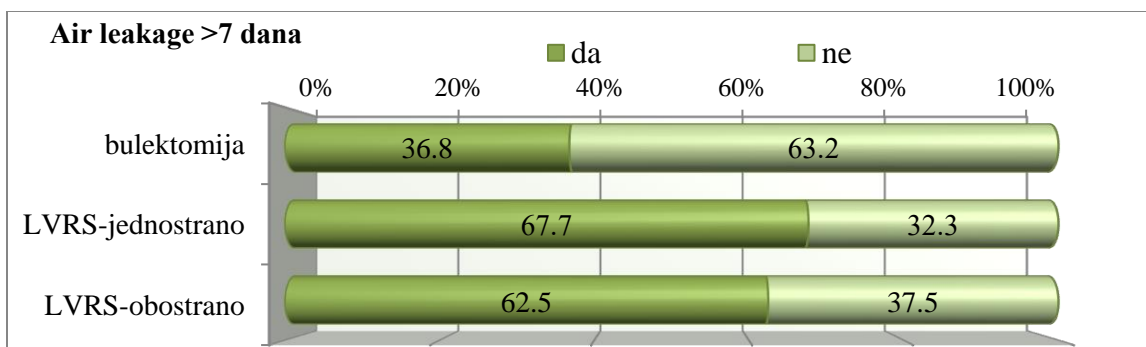


Grafikon 26. Raspodela ostalih postoperativnih komplikacija i mortaliteta

Air leakage >7 dana, je najučestalija postoperativna komplikacija kod hirurških intervencija LVRS (bilo jednostranih ili obostranih), u 67.7% i 62.5% slučajeva. Nasuprot toga, kod bulektomije air leakage >7 dana, nije bio sa sličnom zastupljenošću (36.8%). Međutim, statističkim testiranjem razlika u raspodelama pojave air leakage >7 dana, dokazuje se da razlika između grupa po tipu operacije, nije značajna, na usvojenom nivou pouzdanosti ($p=0.099>0.05$). Tabela 21., Grafikon 27.

Tabela 21. Postoperativne komplikacije - Air leakage >7dana

parametar	bulektomija		LVRS-jednostrano		LVRS-obostrano		UKUPNO		p
	N	%	N	%	N	%	N	%	
Postoperativne komplikacije									
Air leakage >7 dana									0.099
DA	7	36.8	21	67.7	5	62.5	33	56.9	
NE	12	63.2	10	32.3	3	37.5	25	43.1	

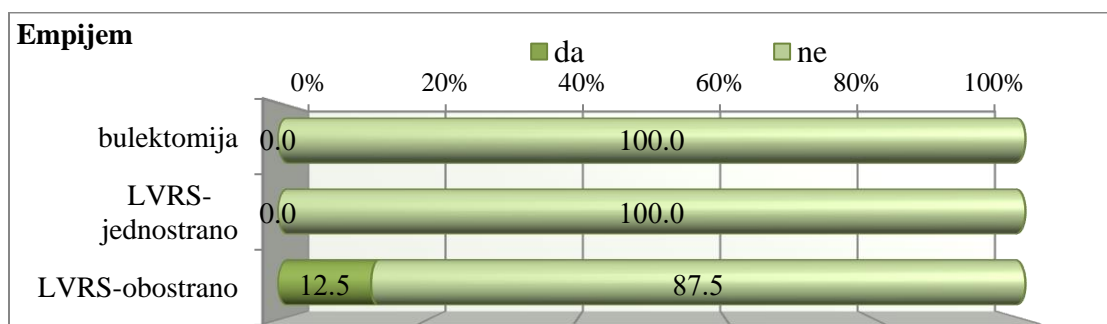


Grafikon 27. Raspodela Air leakage >7 dana po grupama

Empijem se kao postoperativna komplikacija hirurškog lečenja emfizema pluća, javljao vrlo retko. Bez obzira na tip hirurškog lečenja, empijem se nije javio u 87.5%-100% slučajeva, u tome se upoređivane grupe značajno ne razlikuju ($p=0.059$). Tabela 22., Grafikon 28.

Tabela 22. Postoperativne komplikacije - Empijem

parametar	bulektomija		LVRS-jednostrano		LVRS-obostrano		UKUPNO		p
	N	%	N	%	N	%	N	%	
Postoperativne komplikacije									
Empijem DA	0	.0	0	.0	1	12.5	1	1.7	0.059
Empijem NE	19	100.0	31	100.0	7	87.5	57	98.3	



Grafikon 28. Raspodela empijema po grupama

Udruženi PH nalaz je karakteristika koja nije svojstvena, u najvećem broju slučajeva, ni po jednom tipu operacije. Sa najvećom učestalošću buloznog emfizema i emfizemskih promena u plućima, u svim upoređivanim grupama (87.5%-96.8% slučajeva, $p=0.495$) ostali nalazi prikazani su u Tabeli 23.

Tabela 23. Udruženi PH nalaz

parametar	bulektomija		LVRS-jednostrano		LVRS-obostrano		UKUPNO		p
Udruženi PH nalaz* DA	2	10.5	1	3.2	1	12.5	4	6.9	0.495
NE	17	89.5	30	96.8	7	87.5	54	93.1	

*Udruženi nalaz: (Pneumonia interstitialis) - 2, (Aspergillus) - 1, (AdenoCa pulm) - 1

Na Tabeli 24. prikazane su ostale karakteristike postoperativnog perioda kod hirurškog lečenja emfizema pluća, a odnose se na pojedine parametre koji ih obeležavaju.

Napuštanje torakalnih drenova, kao jedna od postoperativnih karakteristika, dešavalo se u proseku od 9-tog do 12-tog postoperativnog dana, bez značajne razlike po upoređivanim grupama. (p=0.163).

Prosečna dužina hospitalizacije bila je od 10 do 13 dana, a u ekstremnim slučajevima, kod bulektomije minimalno 5, a kod LVRS do maksimalno 30 dana. Upoređenjem prosečnog trajanja hospitalizacije dokazuje se da po vrsti primenjenog tipa operacije, razlika nije značajna. (p=0.156)

Tabela 24. Postoperativni parametri

parametar	bulektomija	LVRŠ-jednostrano	LVRŠ-obostrano	UKUPNO	p
Drenovi ex. postop.dan prosek(SD) MIN-MAX	9.2 (3.2) 5 - 15	10.9 (3.1) 6 - 15	12.0 (6/8) 7 - 28	10.5 (3.9) 5 - 28	0.163
Dužina hospitalizacije prosek(SD) MIN-MAX	10.1 (4.2) 5 - 19	12.1 (3.1) 6 - 16	13.1 (7/2) 8 - 30	11.6 (4.2) 5 - 30	0.156

4.3. Obostrano operisani pacijenti

Vreme između dve operacije kod obostranog LVRS, u proseku je bilo 8 meseci, kao što je prikazano na Tabeli 25.

Tabela 25. Obostrano operisani pacijenti

parametar	LVRŠ-obostrano
Vreme između dve operacije prosek	8m
MIN-MAX	6 m- 12 m

Na Tabeli 26. se vidi da u okviru anamnestičkih podataka i preoperativnih parametara ne postoji značajna razlika, nakon prve operacije u odnosu na drugu kod obostranih LVRS.

CT nalaz – veličina bula je u obe operacije i u svim slučajevima (100%) – heterogeni emfizem. CT/Scintigrafija pluća pokazuje da je u značajnom broju slučajeva bio zahvaćen gornji režanj (87.5%).

RTG- nivo dijafragme je u proseku bio bez statistički značajne razlike. (p=0.175).

Tabela 26. Radiološki nalazi u odnosu na redosled operacije obostrano operisanih pacijenata

parametar	LVRS-obostrano I op.		LVRS-obostrano II op.		p
CT nalaz veličina bula	N	%	N	%	
bulozno izmenjen režanj	0	.0	0	.0	-
heterogeni emfizem	8	100.0	8	100.0	
CT/Scintigrafija pluća	N	%	N	%	
gornji režanj	7	87.5	0	.0	0.001
cela pluća	1	12.5	0	.0	
svi režnjevi	-	-	8	100.0	
RTG-nivo dijafragme	11.4 (0.5)		11.0 (0.5)		0.175
prosek(SD)	11 - 12		10 - 12		
MIN-MAX					

Na Tabeli 27. se vidi da ni po jednom parametru koji je definisao intraoperativne i postoperativne komplikacije obostrane LVRS (prva u odnosu na drugu operaciju), nije bilo značajne razlike.

Tabela 27. Postoperativne komplikacije kod obostrano operisanih pacijenata(I i II)

parametar		LVRS-obostrano I		LVRS-obostrano II		p
Postoperativne Komplikacije		N	%	N	%	
Reoperacija	DA	0	.0	0	.0	-
	NE	8	100.0	8	100.0	
Ekstubacija	OP sala	8	100.0	8	100.0	-
	JIL	0	.0	0	.0	
Air leakage >7 dana	DA	5	62.5	5	62.5	-
	NE	3	37.5	3	37.5	
Subkutani emfizem	DA	2	25.0	2	25.0	-
	NE	6	75.0	6	75.0	
Aritmija	DA	3	37.5	4	50.0	0.626
	NE	5	62.5	4	50.0	
Pneumonija	DA	1	12.5	0	.0	0.317
	NE	7	87.5	8	100.0	
Atektaza	DA	0	.0	0	.0	-
	NE	8	100.0	8	100.0	
Empijem	DA	1	12.5	0	.0	0.317
	NE	7	87.5	8	100.0	
PnTh na suprotnoj strani	NE	8	100.0	8	100.0	-
Reintubacija	NE	8	100.0	8	100.0	-
Mehanička ventilacija	NE	8	100.0	8	100.0	-
Mortalitet	NE	8	100.0	8	100.0	-

Postoperativni parametri: prosečan dan skidanja drenova i prosečna dužina hospitalizacije koji su predstavljeni na Tabeli 28. se nisu značajno razlikovali kod obostrane LVRS (prva u odnosu na drugu operaciju).

Tabela 28. Postoperativni parametri

parametar	LVRS-obostrano I	LVRS-obostrano II	p
Drenovi ex. postop.dan prosek(SD) MIN-MAX	12.0 (6/8) 7 - 28	11.2 (5.2) 6 - 21	0.809
Dužina hospitalizacije prosek(SD) MIN-MAX	13.1 (7/2) 8 - 30	12.4 (5.0) 7 - 21	0.813

4.4. Trend promena postoperativnih parametara nakon 6., 12. i 24. meseca

4.4.1. Promene nakon 6 meseci u odnosu na početne vrednosti

Prosečne vrednosti disajnih i ostalih parametara nakon 6 meseci od operacije na Tabeli 29. prikazani su u poređenju sa prosečnim - početnim vrednostima, po tipu operacije.

FVC, FEV1, FEV1/FVC, nakon 6 meseci od primene bilo kog hirurškog zahvata, imali su u proseku statistički značajno više vrednosti u odnosu na početnu- prosečnu vrednost. Prosečno povećanje po tipu operacije je bilo FVC (360 mL/470mL/500mL), FEV1 (340 mL/350ml/610ml), FEV1/FVC (12.95/13.87/15.50), 6MWT (47,79 m/64,19m/75,12m).

Nakon 6 meseci od primene bilo kog hirurškog zahvata, statistički značajno niže vrednosti u odnosu na početnu - prosečnu vrednost imali su TLC (740mL/700mL/800mL), RV (500mL/520mL/870mL), RV/TLC (0.17/0.25/0.21)

RTG – nivo dijafragme i dispneja imali su statistički značajno niže vrednosti

Prosečni BMI je jedini parametar koji se nije značajno promenio u periodu od 6 meseci nakon bilo koje od upoređivanih operacija. Tabela 29., Grafikoni 26A-K.

Tabela 29. Promene prosečnih parametara nakon 6. meseci, po tipu operacije

parametar	0 mes.	bulektomija		LVRS- jednostrano		LVRS- obostrano	
	6 mes.	prosek n=19	p	prosek n=31	p	prosek n=16	p
FVC (%)	pre	78.05	0.001*	74.55	<0.001*	68.44	0.001*
	post	87.11		88.35		87.44	
FVC (L)	pre	3.75	0.002*	3.64	<0.001*	3.23	0.001*
	post	4.11		4.11		3.73	
FEV1 (%)	pre	58.63	<0.001*	52.65	<0.001*	51.12	<0.001*
	post	81.63		81.10		81.12	
FEV1 (L)	pre	2.21	<0.001*	2.07	<0.001*	1.90	<0.001*
	post	2.55		2.42		2.51	

FEV1/FVC	pre	68.21	<0.001*	64.16	<0.001*	65.50	<0.001*
	post	81.16		78.03		81.00	
TLC (%)	pre	118.47	0.001*	120.61	<0.001*	128.75	<0.001*
	post	105.11		106.03		106.81	
TLC (L)	pre	5.60	0.004*	6.16	0.003*	6.51	0.003*
	post	4.86		5.46		5.71	
RV (%)	pre	146.05	0.001*	159.19	<0.001*	174.25	<0.001*
	post	115.89		122.32		129.50	
RV (L)	pre	3.40	0.006*	3.84	0.003*	4.40	<0.001*
	post	2.90		3.32		3.53	
RV/TLC	pre	1.29	<0.001*	1.40	<0.001*	1.39	<0.001*
	post	1.12		1.15		1.18	
BMI	pre	23.93	0.350	24.26	0.243	19.94	0.435
	post	24.28		24.38		19.83	
O2 sat %	pre	94.84	<0.001*	94.06	<0.001*	93.75	<0.001*
	post	97.11		96.32		95.31	
6MWT	pre	395.37	<0.001*	366.87	<0.001*	352.50	<0.001*
	post	443.16		431.06		427.62	
RTG – nivo dijafragme	pre	10.95	<0.001*	10.71	<0.001*	11.38	<0.001*
	post	8.84		8.90		9.00	
Dispneja skor	pre	1.95	<0.001*	2.06	<0.001*	2.38	<0.001*
	post	0.53		1.00		1.00	

*p<0.05 značajna razlika

4.4.2. Promene u odnosu na početne vrednosti nakon 12 meseci

Tabela 30. Promene prosečnih parametara nakon 12. meseci, po tipu operacije

parametar	0 mes. 12 mes.	bulektomija		LVRS- jednostrano		LVRS- obostrano	
		prosek n=19	p	prosek n=31	p	prosek n=16	p
FVC (%)	pre	78.05	0.001*	74.55	<0.001*	67.88	<0.001*
	post	86.89		87.19		93.13	
FVC (L)	pre	3.75	0.009*	3.64	<0.001*	3.23	<0.001*
	post	4.05		4.04		3.77	
FEV1 (%)	pre	58.63	<0.001*	52.65	<0.001*	51.12	<0.001*
	post	80.68		80.03		90.50	
FEV1 (L)	pre	2.21	<0.001*	2.07	<0.001*	1.90	<0.001*

	post	2.50		2.38		2.69	
FEV1/FVC	pre	68.21	<0.001*	64.16	<0.001*	65.00	<0.001*
	post	80.42		77.39		85.13	
TLC (%)	pre	118.47	<0.001*	120.61	<0.001*	128.75	<0.001*
	post	106.00		106.87		103.88	
TLC (L)	pre	5.60	0.003*	6.16	0.004*	6.51	<0.001*
	post	4.86		5.49		5.48	
RV (%)	pre	146.05	<0.001*	159.19	<0.001*	175.88	<0.001*
	post	117.32		123.61		119.75	
RV (L)	pre	3.40	0.012*	3.84	0.004*	4.40	<0.001*
	post	2.95		3.35		3.47	
RV/TLC	pre	1.29	<0.001*	1.40	<0.001*	1.40	<0.001*
	post	1.11		1.16		1.13	
BMI	pre	23.93	0.023*	24.26	<0.001*	19.94	0.625
	post	24.75		24.97		20.08	
O2 sat%	pre	94.84	<0.001*	94.06	<0.001*	93.75	0.050
	post	97.47		96.39		94.75	
6MWT	pre	395.37	<0.001*	366.87	<0.001*	352.50	<0.001*
	post	444.79		427.29		429.38	
RTG – nivo dijafragme	pre	10.95	<0.001*	10.71	<0.001*	11.38	<0.001*
	post	8.89		8.90		9.00	
Dispneja-skor	pre	1.95	<0.001*	2.06	<0.001*	2.38	<0.001*
	post	0.53		1.00		0.88	

*p<0.05 značajna razlika

Prosečne vrednosti disajnih i ostalih parametara nakon 12 meseci od operacije na Tabeli 30. prikazani su u poređenju sa prosečnim - početnim vrednostima, po tipu operacije.

FVC, FEV1, FEV1/FVC i 6MWT u proseku, nakon 12 meseci od primene bilo kog hirurškog zahvata, imali su statistički značajno više vrednosti u odnosu na početnu - prosečnu vrednost. Prosečno povećanje po tipu operacije je bilo FVC (300 mL/400mL/540mL), FEV1 (290 mL/310mL/790mL), FEV1/FVC (12.21/13.23/19.63), 6MWT (49,42 m/60,42m/76,88m).

Nakon 12 meseci od primene bilo kog hirurškog zahvata, statistički značajno niže vrednosti u odnosu na početnu - prosečnu vrednost imali su TLC (740mL/670mL/1003mL), RV (450mL/490mL/930mL), RV/TLC (0.18/0.26/0.27)

Vrednost prosečne saturacije O₂, dokazuje se da nije statistički značajna, odnosno, na samoj je granici statističke značajnosti (p=0.05).

RTG – nivo dijafragme i dispneja imali su statistički značajno niže vrednosti

Prosečni BMI se nakon 12 meseci značajno povećao u grupi operisanih bulektomijom i jednostranom LVRS a nije se značajno promenio prosečni BMI u odnosu na početnu vrednost kod obostrane LVRS. Tabela 30., Grafikoni 29A-K.

4.4.3. Promene u odnosu na početne vrednosti nakon 24 meseci

Prosečne vrednosti disajnih i ostalih parametara, nakon 24 meseca od operacije na Tabeli 31., prikazani su u poređenju sa prosečnim - početnim vrednostima, po tipu operacije.

FVC, FEV1, FEV1/FVC i 6MWT su u proseku, nakon 24 meseci od primene bilo kog hirurškog zahvata, imali statistički značajno više vrednosti u odnosu na početnu - prosečnu vrednost. FVC (220mL/320mL/410mL), FEV1 (210mL/230ml/550ml), FEV1/FVC (12.32/12.84/13.50), 6MWT (42,26m/48,61m/43,50m)

TLC, RV, RV/TLC, RTG – nivo dijafragme i dispneja su u proseku, nakon 24 meseca od primene bilo kog hirurškog zahvata, imali statistički značajno niže vrednosti u odnosu na početnu - prosečnu vrednost. TLC (680mL/590mL/920mL), RV (320mL/350mL/830mL), RV/TLC (0.19/0.23/0.20)

Vrednost prosečne O₂, dokazuje se da nije statistički značajna u odnosu na prosečnu, početnu vrednost (p=0.567).

Prosečni BMI se, nakon 24 meseca, značajno povećao u grupi operisanih bulektomijom (sa 23.93 na 25.47) i jednostranom LVRS (sa 24.26 na 25.57), a nije se značajno promenio prosečni BMI u odnosu na početnu vrednost kod obostrane LVRS (19.94 prema 2.80, p=0.085). Tabela 31. Grafikoni 29 A-K.

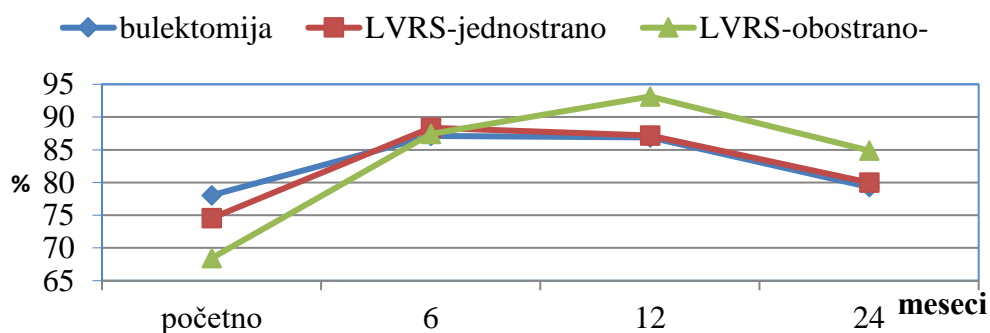
Tabela 31. Promene prosečnih parametara nakon **24. meseca**, po tipu operacije

parametar	0 mes. 24 mes.	bulektomija		LVRS- jednostrano		LVRS- obostrano	
		prosek n=19	p	prosek n=31	p	prosek n=8	p
FVC (%)	pre	78.05	0.488	74.55	<0.001*	67.88	0.001*
	post	79.32		80.00		84.88	
FVC (L)	pre	3.75	0.054	3.64	<0.001*	3.23	0.003*
	post	3.97		3.96		3.64	
FEV1 (%)	pre	58.63	<0.001*	52.65	<0.001*	51.12	<0.001*
	post	76.42		73.58		77.38	
FEV1 (L)	pre	2.21	0.001*	2.07	<0.001*	1.90	<0.001*
	post	2.42		2.30		2.45	
FEV1/FVC	pre	68.21	<0.001*	64.16	<0.001*	65.50	0.001*
	post	80.53		77.00		79.00	
TLC (%)	pre	118.47	<0.001*	120.61	<0.001*	128.75	<0.001*
	post	107.89		109.39		108.38	
TLC (L)	pre	5.60	0.005*	6.16	0.011*	6.51	0.001*
	post	4.92		5.57		5.59	
RV (%)	pre	146.05	<0.001*	159.19	<0.001*	175.88	0.001*
	post	122.84		128.23		126.38	
RV (L)	pre	3.40	0.059	3.84	0.034*	4.40	<0.001*
	post	3.08		3.49		3.57	

RV/TLC	pre	1.29	<0.001*	1.40	<0.001*	1.40	0.025*
	post	1.10		1.17		1.20	
BMI	pre	23.93	0.001*	24.26	<0.001*	19.94	0.085
	post	25.47		25.57		20.80	
O2 sat%	pre	94.84	<0.001*	94.06	<0.001*	93.75	0.567
	post	97.37		96.52		94.12	
6MWT m	pre	395.37	<0.001*	366.87	<0.001*	352.50	0.012*
	post	437.63		415.48		396.00	
RTG – nivo dijafragme	pre	10.95	<0.001*	10.71	<0.001*	11.38	<0.001*
	post	8.84		8.90		9.00	
dispneja -skor	pre	1.95	<0.001*	2.06	<0.001*	2.38	<0.001*
	post	0.53		0.97		1.00	

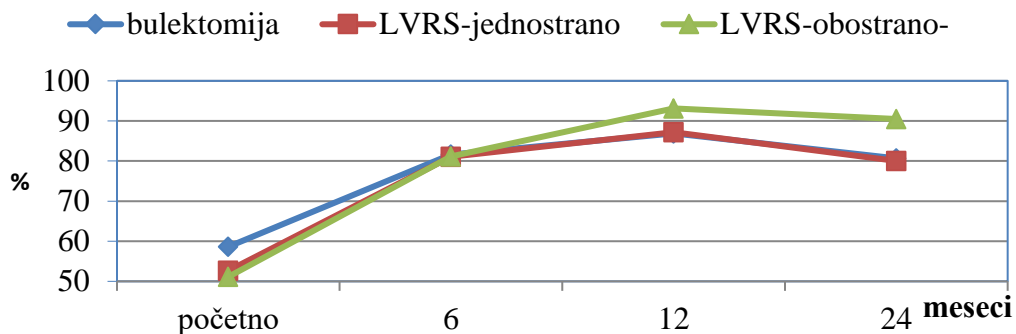
*p<0.05 značajna razlika

FVC - prosečno

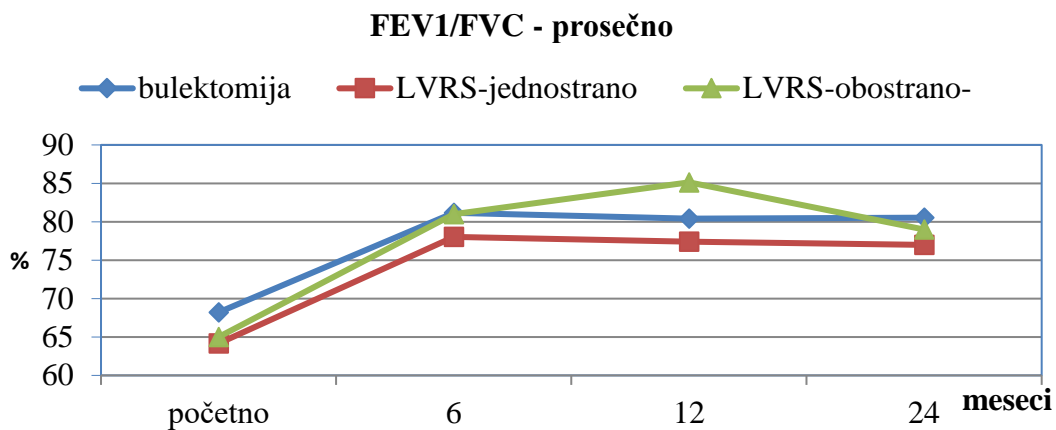


Grafikon 29A.

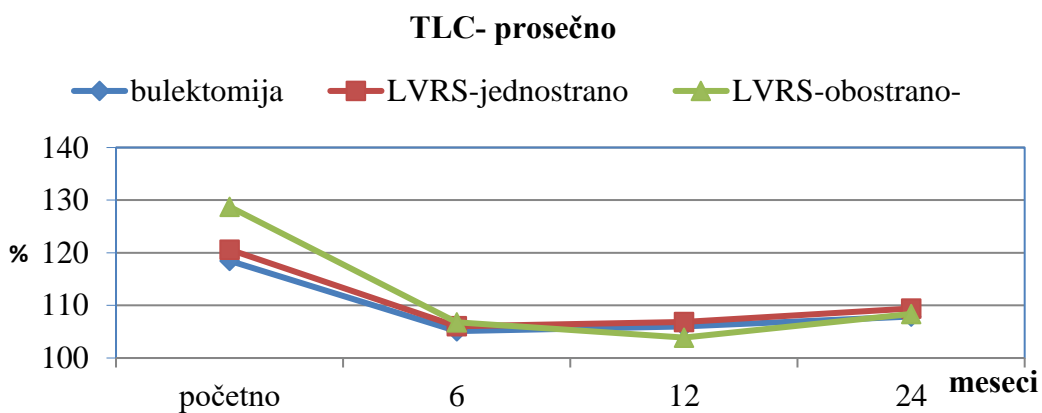
FEV1 - prosečno



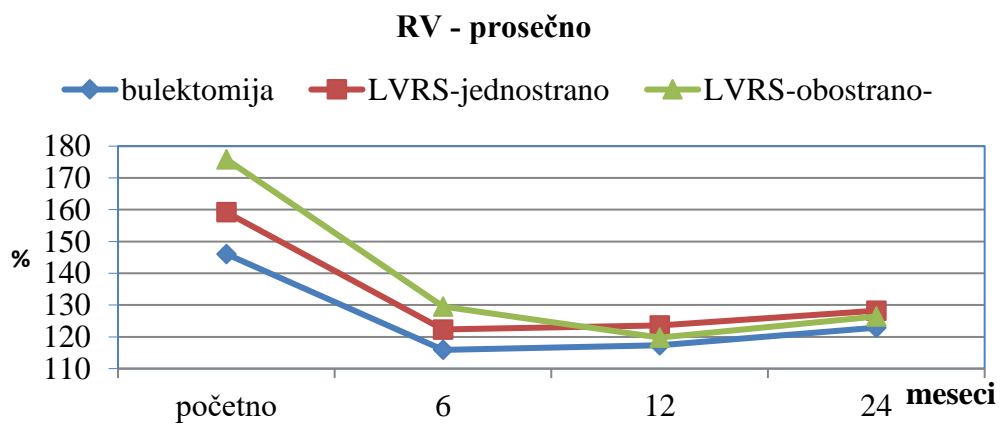
Grafikon 29B.



Grafikon 29C.

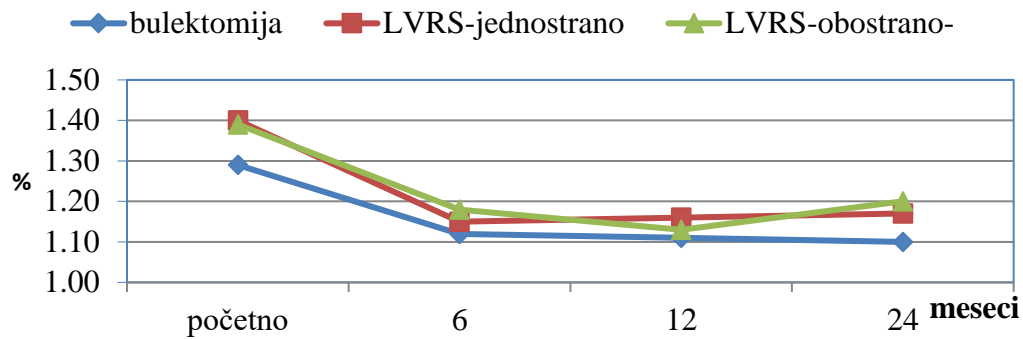


Grafikon 29D.



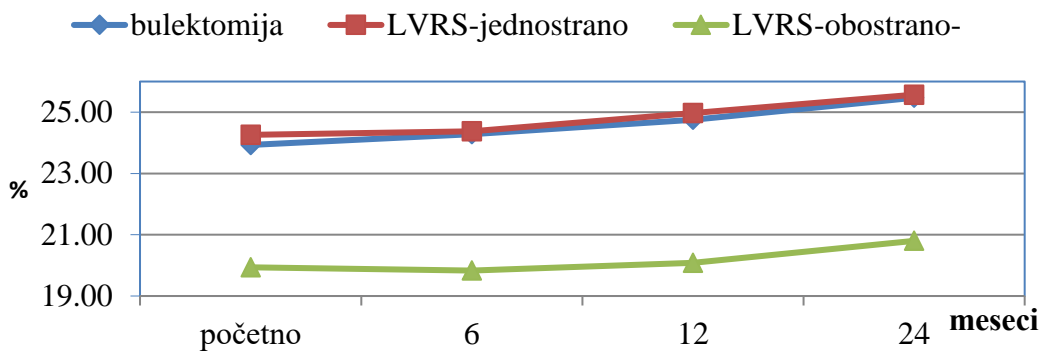
Grafikon 29E.

RV/TLC- prosečno



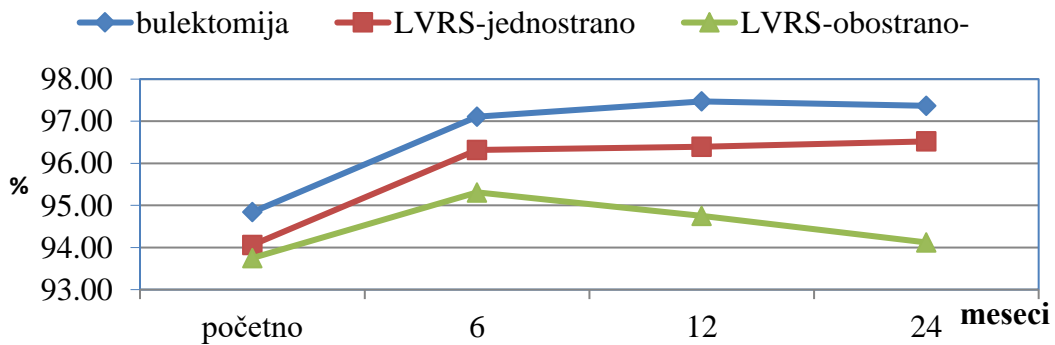
Grafikon 29F.

BMI- prosečno



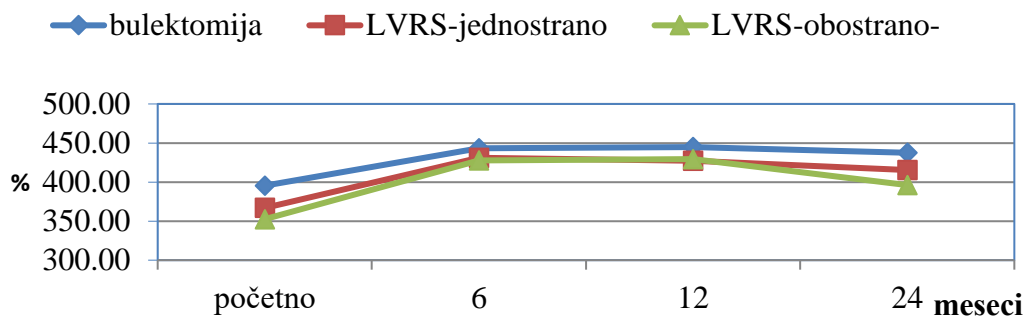
Grafikon 29G.

O2 sat.- prosečno



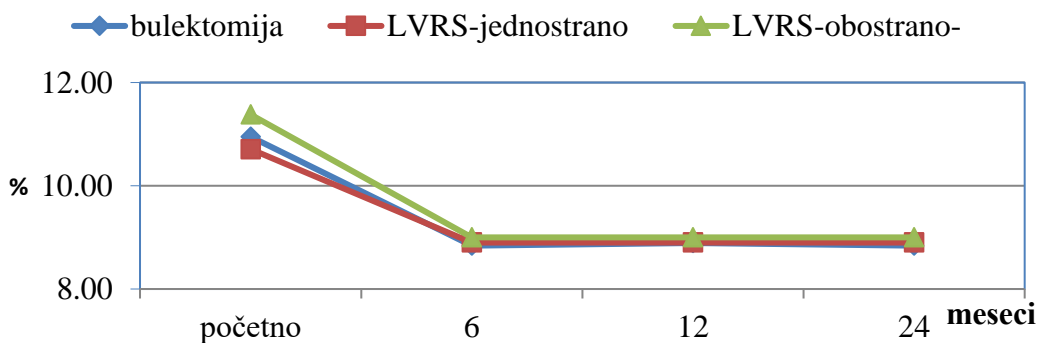
Grafikon 29H.

6MWT - prosečno



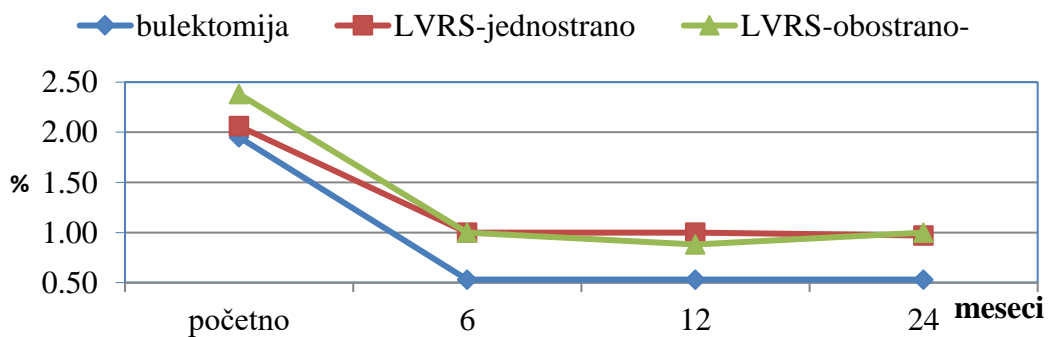
Grafikon 29I.

RTG nivo dijafragme - prosečno



Grafikon 29J.

dispneja - prosečno



Grafikon 29K.

4.4.4. Promene između prosečnih vrednosti po tipu operacije

Nakon 6 meseci od operacije prosečan FVC u L značajno je niži kod obostrane LVRS u odnosu na bulektomiju i LVRS (3.73 prema 4.11).

Nakon 6 meseci od operacije jednostrane LVRS, prosečna vrednost odnosa parametara FEV1/FVC, značajno je niža u odnosu na operisane u grupi bulektomije (78.03 prema 81.16). Parametar RV najniži je u grupi bulektomije (2.90L prema 3.32 i 3.53L).

Prosečan BMI ima značajno nižu vrednost u grupi obostrano operisanih LVRS (19.83) u odnosu na bulektomiju (24.28) i jednostranu LVRS (24.38).

Prosečan 6MWT značajno je viši u grupi bulektomije (443.16m) u odnosu na jednostranu LVRS (431.06m) i obostranu LVRS (427.63m). Prosečan 6MWT se ne razlikuje značajno između jednostrane i obostrane LVRS.

Prosečan skor dispneje značajno je niži u grupi bulektomije (0.53) u odnosu na jednostranu LVRS (1.00) i obostranu LVRS (1.00).

Prosečna vrednost skora dispneje se ne razlikuje značajno između jednostrane i obostrane LVRS. Značajno je viša kod obostrane i jednostrane LVRS u odnosu na bulektomiju. (Tabela 32.)

Tabela 32. Disajni i ostali postoperativni parametri – nakon 6. meseci, po tipu operacije

parametar	bulektomija			LVRS-jednostrano			LVRS-obostrano			P		
	min.	max	SR ₁	min.	max	SR ₂	min.	max	SR ₃	p ₁₂	p ₂₃	p ₁₃
FVC (%)	79.00	93.00	87.11	83.00	98.00	88.35	76.00	99.00	87.44	0.358	0.663	0.880
FVC (L)	3.47	4.52	4.11	3.64	4.69	4.11	2.82	4.34	3.73	0.925	0.001*	0.002*
FEV1(%)	69.00	89.00	81.63	65.00	98.00	81.10	63.00	95.00	81.13	0.742	0.993	0.871
FEV1(L)	2.33	2.84	2.55	1.83	2.87	2.42	1.93	2.93	2.51	0.029*	0.237	0.658
FEV/FVC	76.00	86.00	81.16	61.00	87.00	78.03	69.00	93.00	81.00	0.015*	0.110	0.922
TLC (%)	101.00	110.00	105.11	101.00	121.00	106.03	98.00	117.00	106.81	0.350	0.637	0.271
TLC (L)	4.01	6.83	4.86	4.32	7.00	5.46	4.31	6.65	5.71	0.013*	0.283	0.001*
RV (%)	106.00	123.00	115.89	104.00	180.00	122.32	101.00	180.00	129.50	0.030*	0.226	0.021*
RV (L)	2.26	3.96	2.90	2.31	4.74	3.32	2.73	4.36	3.53	0.012*	0.213	0.001*
RV/TLC	1.01	1.28	1.12	1.01	1.61	1.15	1.01	1.63	1.18	0.289	0.529	0.141
BMI	18.60	28.30	24.28	19.20	31.40	24.38	17.20	27.80	19.83	0.916	<0.001*	<0.001*
6MWT	410.00	460.00	443.16	398.00	453.00	431.06	393.00	452.00	427.63	0.009*	0.547	0.012*
RTG	8.00	9.00	8.84	8.00	10.00	8.90	9.00	9.00	9.00	0.587	0.184	0.083
dispneja	0.00	1.00	0.53	1.00	1.00	1.00	0.00	2.00	1.00	0.001*	1.000	0.003*

*p<0.05 značajna razlika

Nakon 12 meseci od operacije prosečan FVC je značajno viši kod pacijenata operisanih obostranom LVRS (93.13% ili 3.77 L) u odnosu na jednostranu LVRS (87.19% ili 4.04 L) i bulektomiju (86.89% ili 4.05 L). Prosečna vrednost ovog parametra u grupi bulektomije ne razlikuje se značajno u odnosu na prosek u grupi jednostrane LVRS.

Prosečan FEV1 je značajno viši kod pacijenata operisanih obostranom LVRS (90.5 ili 2.69 L, dok je nakon 6 meseci bio 2.51 L) u odnosu na jednostranu LVRS (80.03 ili 2.38 L, nakon 6 meseci bio je 2.55 L) i bulektomiju (80.68 ili 2.50 L, nakon 6 meseci bio je 2.42 L). Prosečna vrednost ovog parametra u grupi bulektomije značajno je viša u odnosu na prosek u grupi jednostrane LVRS (2.50 L prema 2.38 L).

Prosečan FEV1/FVC je značajno viši kod pacijenata operisanih obostranom LVRS (85.13) u odnosu na jednostranu LVRS (77.39) i bulektomiju (80.42). Prosečna vrednost ovog parametra u grupi bulektomije ne razlikuje se značajno u odnosu na prosek u grupi jednostrane LVRS. Prosečna vrednost ovog parametra u grupi obostrane LVRS je značajno je veća u odnosu na prosek u grupi jednostrane LVRS.

Prosečan TLC u procentima je značajno niži kod pacijenata operisanih obostranom LVRS (103.88% u odnosu na jednostranu LVRS-106.87% i bulektomiju-106.00%). Prosečna vrednost ovog parametra u grupi bulektomije ne razlikuje se značajno u odnosu na prosek u grupi jednostrane LVRS. Prosečan TLC značajno je niži kod bulektomije u odnosu na jednostranu i obostranu LVRS (4.86 L prema 5.49 L i 5.48 L)

Najviša prosečna RV u procentima je u grupi primenjene jednostrane LVRS (123.61%). Značajno je viša u odnosu na grupu bulektomije(117.32%), ali ne i odnosu na obostranu LVRS (119.75%). Izraženo u litrima, najniža prosečna vrednost RV je kod bulektomije (2.95 L) što je značajno manje u odnosu na jednostranu LVRS (3.35 L) i obostranu LVRS (3.47 L).

Prosečan BMI ima značajno nižu vrednost u grupi obostrano operisanih LVRS (20.08) u odnosu na bulektomiju (24.75) i jednostranu LVRS (24.88).

Prosečan 6MWT značajno je viši u grupi bulektomije (444.79m) u odnosu na jednostranu LVRS (427.29m) i obostranu LVRS (429.38m). Prosečan 6MWT se ne razlikuje značajno između jednostrane i obostrane LVRS.

Tabela 33. Disajni i ostali postoperativni parametri – nakon 12.meseci, po tipu operacije

parametar	bulektomija			LVRS-jednostrano			LVRS-obostrano			P		
	min.	max	SR ₁	min.	max	SR ₂	min.	max	SR ₃	p ₁₂	p ₂₃	p ₁₃
FVC(%)	76.00	96.00	86.89	82.00	94.00	87.19	89.00	99.00	93.13	0.823	<0.001*	<0.001*
FVC (L)	3.35	4.46	4.05	3.55	4.61	4.04	3.21	4.03	3.77	0.936	0.001*	0.003*
FEV1(%)	67.00	87.00	80.68	64.00	96.00	80.03	87.00	95.00	90.50	0.700	<0.001*	<0.001*
FEV1(L)	2.29	2.81	2.50	1.81	2.85	2.38	2.29	3.19	2.69	0.036*	<0.001*	0.018*
FEV/FVC	75.00	86.00	80.42	59.00	86.00	77.39	81.00	93.00	85.13	0.052	<0.001*	<0.001*
TLC (%)	102.00	113.00	106.00	101.00	122.00	106.87	98.00	109.00	103.88	0.491	0.018*	0.049*
TLC (L)	4.01	6.53	4.86	4.32	7.11	5.49	4.32	6.26	5.48	0.006*	0.986	0.012*
RV (%)	107.00	124.00	117.32	104.00	182.00	123.61	101.00	151.00	119.75	0.037*	0.420	0.532
RV (L)	2.32	3.96	2.95	2.32	4.82	3.35	2.76	3.94	3.47	0.025*	0.451	0.002*
RV/TLC	1.01	1.28	1.11	1.01	1.56	1.16	1.01	1.26	1.13	0.105	0.499	0.338
BMI	18.60	28.30	24.75	19.50	31.10	24.88	17.90	27.80	20.08	0.810	<0.001*	<0.001*
6MWTm	420.00	483.00	444.79	373.00	453.00	427.29	412.00	456.00	429.38	0.001*	0.690	0.007*
RTG	8.00	9.00	8.89	8.00	10.00	8.90	9.00	9.00	9.00	0.934	0.184	0.192
dispneja	0.00	1.00	0.53	1.00	1.00	1.00	0.00	1.00	0.88	0.001*	0.164	0.027*

*p<0.05 značajna razlika

Prosečna vrednost skora dispneje se ne razlikuje značajno između jednostrane i obostrane LVRS. Značajno je viša kod obostrane (0.88) i jednostrane LVRS(1.00) u odnosu na bulektomiju (0.53) (Tabela 33.)

Nakon 24 meseca od operacije prosečan FVC je značajno viši kod pacijenata operisanih obostranom LVRS (84.88% ili 3.64 L, pad u odnosu na 6. mesec 0.09 L a u odnosu na 12. mesec 0.13 L) u odnosu na jednostranu LVRS (80.00% ili 3.96 L, pad u odnosu na 6. mesec 0.15 L a u odnosu na 12. mesec 0.08 L) i bulektomiju (79.32% ili 3.97 L, pad u odnosu na 6. mesec 0.14 L a u odnosu na 12. mesec 0.08 L). Prosečna vrednost ovog parametra u grupi bulektomije ne razlikuje se značajno u odnosu na prosek u grupi jednostrane LVRS.

Prosečan FEV1 u procentima je značajno niži kod pacijenata operisanih jednostranom LVRS (73.58%) u odnosu na ostale dve grupe, dok se grupa bulektomije (76.42%) značajno ne razlikuje od obostrane LVRS (77.38%). Najniži prosek FEV1 je kod jednostrane LVRS (2.30 L, što je pad u odnosu na 6. meseci od 0.12, a u odnosu na 12. meseci 0.08, prema 2.42 L kod bulektomije, što je pad u odnosu na 6. meseci 0.13 i u odnosu na 12 meseci 0.08, i 2.45 L kod obostrane LVRS, što je pad u odnosu na 6. meseci 0.06 i u odnosu na 12 meseci 0.24)

Prosečan FEV1/FVC je značajno viši kod pacijenata u grupi bulektomija (80.53) u odnosu na jednostranu LVRS (77.0), ali nije značajno viši u odnosu na obostranu LVRS.(79.0).

Prosečan RV/TLC značajno je viši kod obostrane LVRS (1.20) u odnosu na bulektomiju (1.10), ali nije značajno viši u odnosu na grupu jednostrane LVRS (1.17). Operisani bulektomijom imaju prosečan RV/TLC, sličan kao kod operisanih jednostranom LVRS, odnosno bez značajne razlike.

Tabela 34. Disajni i ostali postoperativni parametri –**nakon 24.meseca**, po tipu operacije

parametar	bulektomija			LVRS-jednostrano			LVRS-obostrano			P		
	min.	max	SR ₁	min.	max	SR ₂	min.	max	SR ₃	p ₁₂	p ₂₃	p ₁₃
FVC(%)	65.00	86.00	79.32	63.00	91.00	80.00	81.00	87.00	84.88	0.689	<0.001*	<0.001*
FVC (L)	3.24	4.35	3.97	3.31	4.56	3.96	3.06	3.96	3.64	0.985	<0.001*	0.001*
FEV1(%)	70.00	84.00	76.42	58.00	83.00	73.58	71.00	84.00	77.38	0.045*	0.036*	0.477
FEV1(L)	2.12	2.76	2.42	1.76	2.75	2.30	2.16	2.81	2.45	0.034*	0.032*	0.669
FEV/FVC	78.00	86.00	80.53	62.00	85.00	77.00	76.00	83.00	79.00	0.003*	0.160	0.081
TLC(%)	103.00	114.00	107.89	104.00	126.00	109.39	104.00	114.00	108.38	0.282	0.489	0.674
TLC (L)	4.17	6.53	4.92	4.43	7.21	5.57	4.38	6.35	5.59	0.007*	0.924	0.006*
RV (%)	109.00	136.00	122.84	113.00	186.00	128.23	106.00	152.00	126.38	0.144	0.682	0.351
RV (L)	2.45	3.98	3.08	2.43	4.94	3.49	3.13	3.99	3.57	0.010*	0.570	0.001*
RV/TLC	1.02	1.28	1.10	1.01	1.71	1.17	1.08	1.31	1.20	0.074	0.363	0.001*
BMI	19.70	29.50	25.47	19.50	31.10	25.57	18.60	27.50	20.80	0.907	<0.001*	<0.001*
6MWTm	400.00	470.00	437.63	392.00	450.00	415.48	372.00	431.00	396.00	<0.001*	0.001*	<0.001*
RTG	8.00	9.00	8.84	8.00	10.00	8.90	9.00	9.00	9.00	0.591	0.336	0.083
<i>dispneja</i>	0.00	1.00	0.53	0.00	1.00	0.97	1.00	1.00	1.00	0.002*	0.479	0.001*

*p<0.05 značajna razlika

Prosečan BMI ima značajno nižu vrednost u grupi obostrano operisanih LVRS (20.80) u odnosu na bulektomiju (25.47) i jednostranu LVRS (25.57).

Prosečna 6MWT.značajno se razlikuje između svih upoređivanih grupa po tipu operacije. Najviša prosečna vrednost ovog parametra je nakon bulektomije: 437.63m (nakon 12. meseca usledio je prosečan porast od 1.63m a zatim pad u 24. mesecu od 7.16m), zatim u grupi primenjene jednostrane LVRS: 415.48m (nakon 12. meseca usledio je prosečan pad od 3.77m a zatim dalji pad u 24. mesecu od 11.81m), a najniža nakon obostrane LVRS:396.00m (nakon 12. meseca usledio je prosečan porast od 1.75m a zatim pad u 24. mesecu od 33.38m).

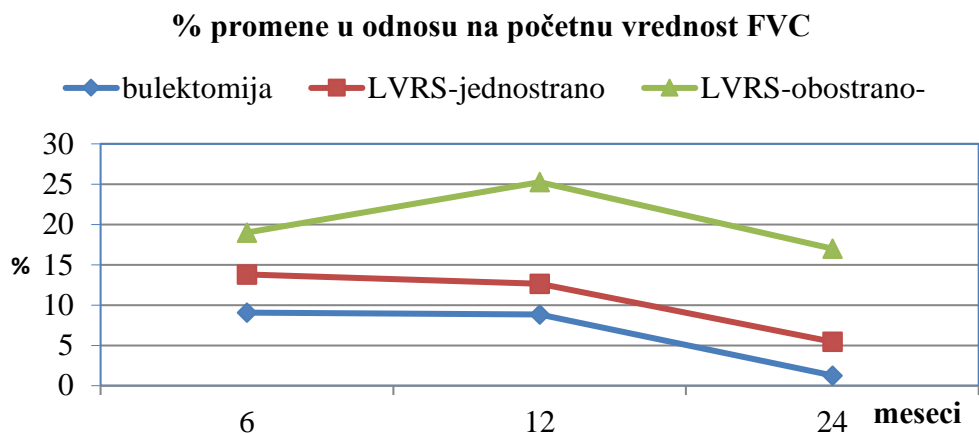
Prosečna vrednost skora dispneje se ne razlikuje značajno između jednostrane (0.97) i obostrane LVRS (1.00). Značajno je viša kod obostrane i jednostrane LVRS u odnosu na bulektomiju (0.53) (Tabela 34.).

4.4.5. Prosek (procenat) promene u odnosu na početne vrednosti – uporedjenje po kontrolnim terminima

Na Tabeli i Grafikonu 30A. predstavljene su prosečne, procentualne promene u odnosu na početnu vrednost FVC-a. Utvrđena je i statistička značajnost razlika između termina merenja-mesecima nakon operacije (6 prema 12, 12 prema 24 i 6 prema 24), po ispitivanim grupama, odnosno, vrsti operacije.

Prosečno, procentualno smanjenje FVC-a u 12. mesecu u odnosu na 6. mesec. kod bulektomije (sa 9.06 na 8.84) i kod jednostrane LVRS (sa 13.80 na 12.64), nije statistički značajno. Kada se uporede proseci promene (smanjenje) nakon 24 meseca operacije u odnosu na prosek promene u 12. i 6. mesecu, smanjenje je značajno, kako u grupi bulektomije (sa 8.84 na 1.27, $p=0.001$ i sa 9.06 na 1.27, $p<0.001$), tako i u grupi jednostrane LVRS (sa 12.64, na 5.45, $p<0.001$ i sa 13.80 na 5.45, $p<0.001$).

Značajno je prosečno povećanje FVC-a, nakon 12. mesecu u odnosu na 6. mesec u grupi sa primenjenom obostranom LVRS (sa 19.00 na 25.25, $p=0.020$), a takođe je značajno i prosečno smanjenje, u ovoj grupi, nakon 24 meseca u odnosu na prosek promene u 12.mesecu (sa 25.25 na 17.00, $p<0.001$). U ovoj grupi, prosek promene (pad) u 24.mesecu nije statistički značajan u odnosu na pocenat promene u 6. mesecu (sa 19.00 na 17.00, $p=0.295$).



Grafikon 30A.

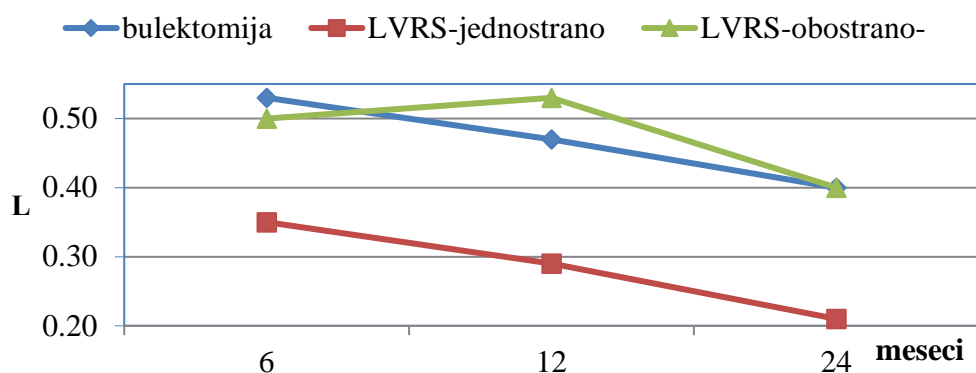
vrsta operacije	mesec			p 6-12	p 12-24	p 6-24
	6	12	24			
bulektomija	9.06	8.84	1.27	0.893	0.001	<0.001
LQRS-jednostrano	13.80	12.64	5.45	0.350	<0.001	<0.001
LQRS-obostrano	19.00	25.25	17.00	0.020	<0.001	0.295

BOLD p<0.05 značajna razlika

Konstantan pad prosečnog FVC, koji kod jednostrane LQRS ima niže vrednosti, u odnosu na bulektomiju i obostranu LQRS, značajan je u 24. mesecu, u odnosu na 12. mesec (sa 0.29 na 0.21 L ili 290 na 210 mL, p=0.017), a takođe i u odnosu na 6 mesec, sa 0.35 na 0.21 L p<0.001). Pad prosečnog odstupanja FVC u odnosu na početnu vrednost, u okviru bulektomije, nije značajan u 6. 12. i 24. mesecu (od 0.53 do 0.40L ili oko 530 do 400ml).

Takođe, kod obostrane LQRS nakon porasta sa prosečnih 0.50 u 6 mesecu na 0.53 u 12. mesecu, pad na 0.40L u 24. mesecu nije statistički značajan. (Grafikon i Tabela 30A1).

prosek promene u odnosu na početnu vrednost FVC



Grafikon 30A1.

vrsta operacije	mesec			p 6-12	p 12-24	p 6-24
	6	12	24			
bulektomija	0.53	0.47	0.40	0.350	0.214	0.080
LQRS-jednostrano	0.35	0.29	0.21	0.056	0.017	<0.001
LQRS-obostrano	0.50	0.53	0.40	0.546	0.097	0.242

BOLD p<0.05 značajna razlika

Prosečan pad disajnog parametra FEV1, nakon 24 meseci (17.79), je značajan u odnosu na prosek nakon 6 meseci od operacije (23.00, p=0.022), ne i u odnosu na prosečnu vrednost u 12. mesecu nakon bulektomije (22.05 prema 17.79, p=0.051). Prosek procentualne promene ovog parametara se takođe značajno ne razlikuje između 6. i 12. meseca. (23.00 prema 22.05, p=0.690). Tabela i Grafikon 30B.

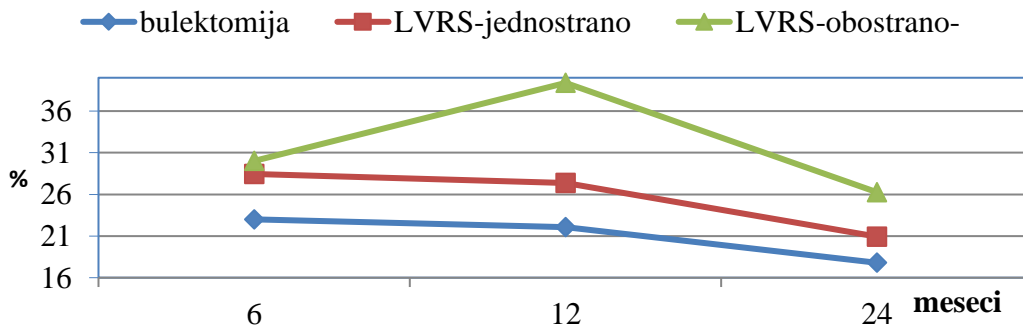
Posmatrano po prosečnim vrednostima izraženim u L ili mL, što je prokazano na Tabeli i Grafikonu 30B1., nakon bulektomije, pad FEV1 je značajan u 24. mesecu u odnosu na 6. mesec, ali i na 12.mesec nakon operacije (sa 0.37, p=0.011 i 0.39 na 0.28 L, ili 280 mL, p=0.002).

Nakon primene jednostrane LVRS, prosečan porast FEV1, u 6. mesecu u odnosu na početnu vrednost (28.45), nije statistički značajno veći u odnosu na pad ovog proseka u 12. mesecu (27.38, p=0.473). Prosečno odstupanje od početne vrednosti, nakon 24 meseca od ove operacije (20.93) je statistički značajno manje u odnosu na prosek nakon 12. i prosek nakon 6. meseci.(p<0.001, Tabela i Grafikon 30B.). Izraženo u litrima ili mililitrima. prosečan pad FEV1, koji je konstantan od 6. do 24. meseca, značajan je u svim kontrolnim mesecima (sa 0.31L ili 310mL preko 0.26 do 0.19L ili 190ml, Tabela i Grafikon 30B1).

Prosek odstupanja FEV1 od početne vrednosti u 6 mesecu (30.00), značajno se povećava i u 12 mesecu (39.38), nakon obostrane LVRS.(p=0.008). Nakon 24 meseca od operacije prosečno odstupanje se značajno smanjuje (26.26) u odnosu na prosek u 12. mesecu, ali nema značajne razlike u odnosu na prosek u 6 mesecu od ove operacije (26.26 prema 30.00, p=0.262).).

Nakon primene obostrane LVRS prosečno odstupanje FEV1 od početne vrednosti nakon operacije, veće je u svim terminima od proseka nakon bulektomije i jednostrane LVRS. Prosek odstupanja FEV1 od početne vrednosti, izraženo u litrima, što je prikazano na Tabeli i Grafikonu 30B1, se od početne vrednosti u 6 mesecu (0.62L ili 620ml), povećava (0.79L ili 790mL), ali ne značajno, već blizu statističke značajnosti p=0.054>0.05, nakon 12 meseci. Nakon 24 meseca od operacije prosečno odstupanje se značajno smanjuje (0.55L, p=0.007) u odnosu na prosek u 12. mesecu, ali nema značajne razlike u odnosu na prosek u 6 mesecu od ove operacije.

% promene u odnosu na početnu vrednost FEV1

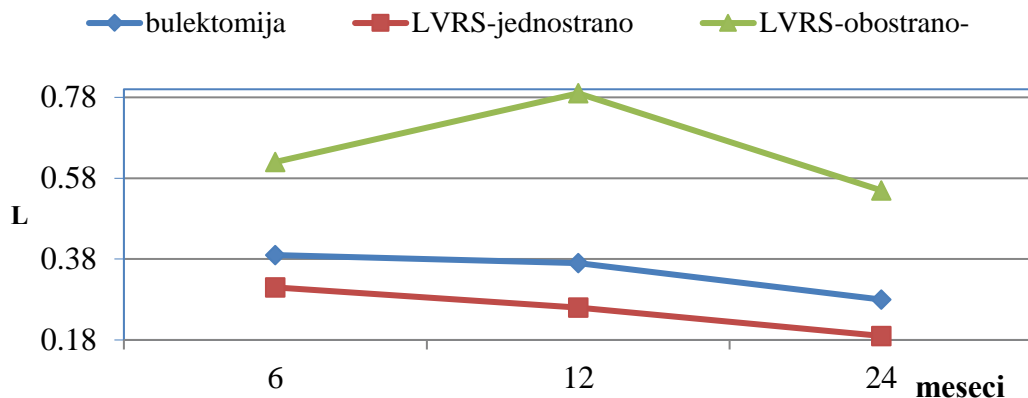


Grafikon 30B.

vrsta operacije	mesec			p 6-12	p 12-24	p 6-24
	6	12	24			
bulektomija	23.00	22.05	17.79	0.690	0.051	0.022
LVRS-jednostrano	28.45	27.38	20.93	0.473	<0.001	<0.001
LVRS-obostrano	30.00	39.38	26.26	0.008	<0.001	0.262

BOLD p<0.05 značajna razlika

prosek promene u odnosu na početnu vrednost FEV1



Grafikon 30B1.

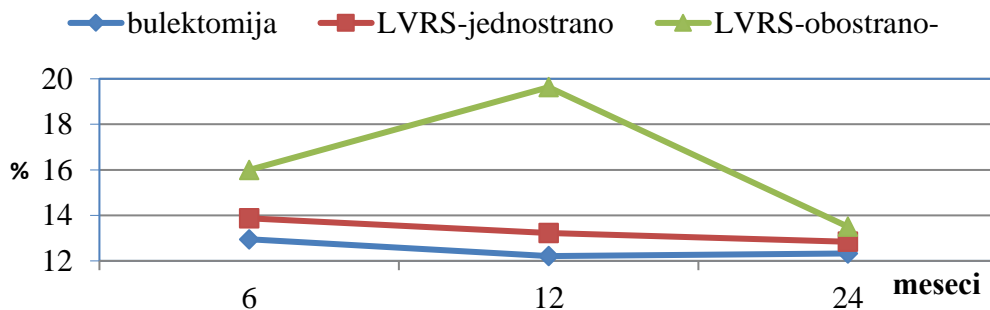
vrsta operacije	mesec			p 6-12	p 12-24	p 6-24
	6	12	24			
bulektomija	0.39	0.37	0.28	0.209	0.011	0.002
LVRS-jednostrano	0.31	0.26	0.19	0.036	0.002	<0.001
LVRS-obostrano	0.62	0.79	0.55	0.054	0.007	0.597

BOLD $p < 0.05$ značajna razlika

Odnos parametara FEV1/FVC, kao što je prikazano na Tabeli i Grafikonu 30C., ima porast prosečnog odstupanja od početne vrednosti, nakon 12. meseci u odnosu na 6. mesec kod obostrane LVRS. Međutim, dokazuje se da ovaj porast nije i statistički značajan (19.63 prema 16.00, $p=0.134$).

Kod obostrane LVRS statistički značajan pad prosečnog odstupanja FEV1/FVC dešava se nakon 24 meseca od operacije u odnosu na prosek u 12. mesecu (13.50 prema 19.63, $p=0.025$). Ostala prosečna odstupanja FEV1/FVC u okviru ove i preostale dve operative procedure, u svim kontrolnim terminima nakon operacija, ne pokazuju značajne razlike.

% promene u odnosu na početnu vrednost FEV1/FVC



Grafikon 30C.

vrsta operacije	mesec			p 6-12	p 12-24	p 6-24
	6	12	24			
bulektomija	12.95	12.21	12.32	0.556	0.936	0.636
LVRS-jednostrano	13.87	13.23	12.84	0.597	0.759	0.409
LVRS-obostrano	16.00	19.63	13.50	0.134	0.025	0.433

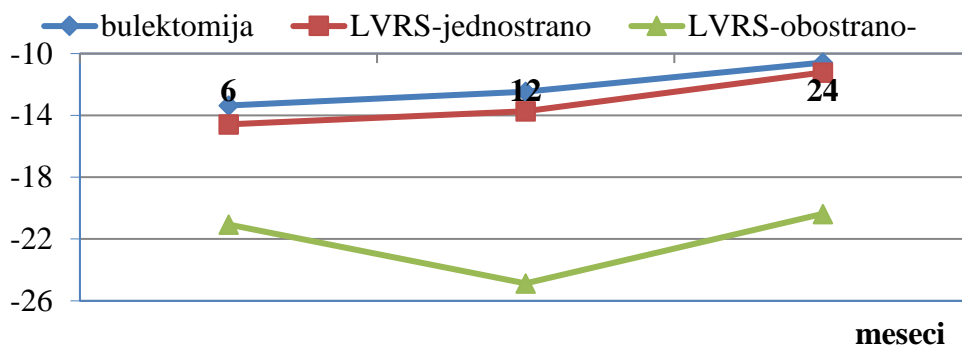
BOLD p<0.05 značajna razlika

Parametar TLC, kao što je prikazano na Tabeli i Grafikonu 30D., ima pad prosečnog odstupanja od početne vrednosti, o čemu svedoči negativan predznak promene. Kod obostrane LVRS, niže vrednosti u odnosu na bulektomiju i jednostranu LVRS, su prisutne u svim terminima, a najniže u 12. mesecu u odnosu na 6. mesec. Međutim, dokazuje se da ovaj pad nije i statistički značajan (-24.87 prema -21.07, p=0.065).

Kod obostrane LVRS statistički značajan porast prosečnog TLC dešava se nakon 24 meseca od operacije u odnosu na prosek u 12. mesecu (-20.37 prema -24.87, p=0.008).

Ostala prosečna odstupanja TLC u okviru ove i preostale dve operativne procedure, u svim kontrolnim terminima nakon operacija, ne pokazuju značajne razlike.

% promene u odnosu na početnu vrednost TLC



Grafikon 30D.

vrsta operacije	mesec			p 6-12	p 12-24	p 6-24
	6	12	24			
bulektomija	-13.36	-12.47	-10.58	0.713	0.449	0.285
LVRS-jednostrano	-14.58	-13.74	-11.22	0.674	0.206	0.093
LVRS-obostrano	-21.07	-24.87	-20.37	0.065	0.008	0.420

BOLD p<0.05 značajna razlika

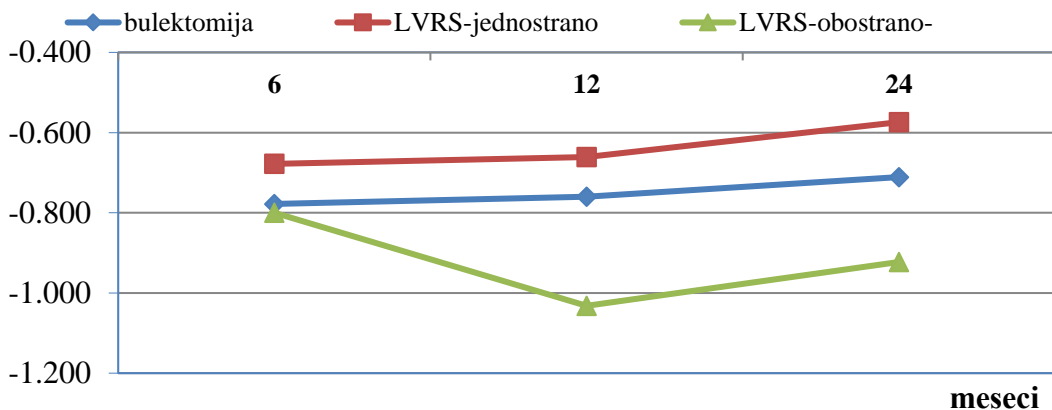
Kada se uporede prosečne promene u trendu TLC, izražene u apsolutnim merama (L ili mL), što je prikazano na Tabeli i Grafikonu 30D1, uočava se da su razlike, po ovom parametru, u kontrolnim terminima manje. Približno jednako prosečno odstupanje, u odnosu na tip operacije u prvom terminu kontrole (6. mesec), nakon 24 meseci od operacije, kod jednostrane LVRS,

značajno je veće u odnosu na 12. mesec (-0.574L ili 574ml prema -0.661, p=0.029), a takođe i u odnosu na 6. mesec od operacije (-0.574L prema -0.678, p=0.014).

Konstantan porast prosečnog odstupanja TLC, u odnosu na početnu vrednost pre bulektomije, nije statistički značajan u terminima provere (u 6., 12. i 24. mesecu).

Slično trendu koji je analiziran u procentualnim jedinicama TLC, kod obostrane LVRS, statistički značajan porast prosečnog TLC dešava se nakon 24 meseca od operacije u odnosu na prosek u 12. mesecu (-0.923 prema -1.032, p=0.024). Tabela i Grafikon 30D1.

(prosek L) promene u odnosu na početnu vrednost TLC



Grafikon 30D1.

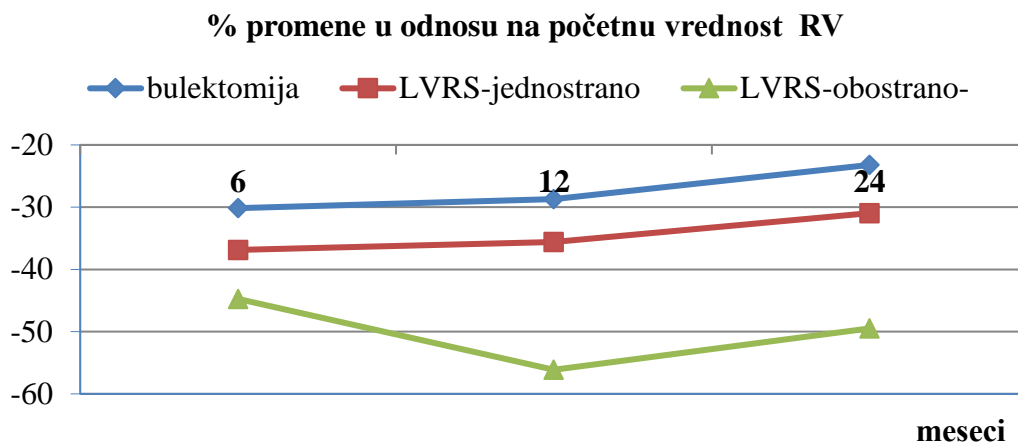
vrsta operacije	mesec			p 6-12	p 12-24	p 6-24
	6	12	24			
bulektomija	-0.778	-0.760	-0.711	0.782	0.589	0.609
LVRS-jednostrano	-0.678	-0.661	-0.574	0.592	0.029	0.014
LVRS-obostrano	-0.800	-1.032	-0.923	0.054	0.024	0.131

BOLD p<0.05 značajna razlika

Negativan predznak prosečne promene parametra RV u kontrolnim terminima nakon određenog tipa operacije, pokazuje da je u svim terminima došlo do pada u odnosu na početnu vrednost ovog parametra - pre operacije. (Tabela i Grafikon 30E.).

Primetno je da su proseci promene u odnosu na početnu vrednost niži kod obostrane LVRS, zatim i kod jednostrane LVRS, ali predmet razlika u odnosu na primenjeni tip operacije i početne vrednosti, prethodno je razmatran.

Statističko testiranje razlika u prosečnim promenama vrednosti parameta RV u navedenim vremenskim intervalima nakon operacije, pokazuje da razlika nije značajna ni u jednom slučaju.



Grafikon 30E.

vrsta operacije	mesec			p 6-12	p 12-24	p 6-24
	6	12	24			
bulektomija	-30.16	-28.73	-23.21	0.725	0.224	0.122
LVRS-jednostrano	-36.87	-35.58	-30.96	0.829	0.447	0.329
LVRS-obostrano	-44.75	-56.13	-49.50	0.074	0.204	0.588

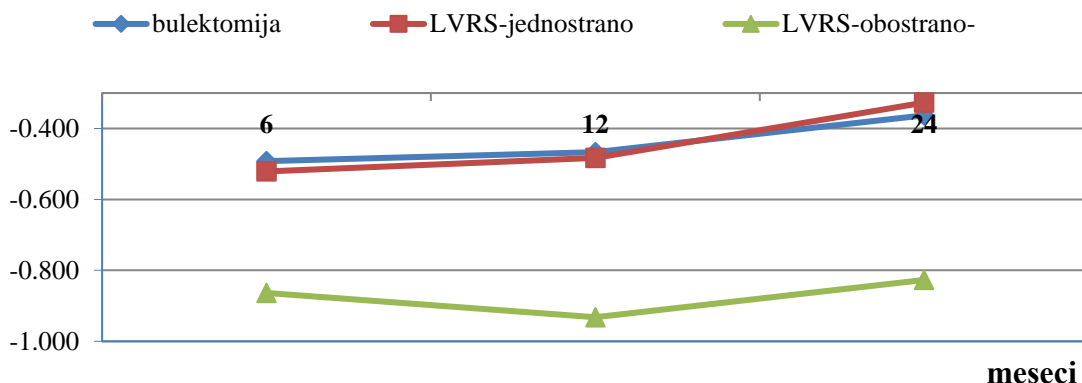
BOLD p<0.05 značajna razlika

Kada se analiziraju prosečne promene parametra RV, izražene u L i mL, slično prethodno prikazanim promenama u procentualnom odstupanju od početnih vrednosti, uočava se sličnost u trendovima bulektomije i jednostrane LVRS. Pokazuje se trend porasta proseka odstupanja, što u ovom slučaju, negativnog predznaka prosečnih odstupanja, znači smanjenje odstupanja u odnosu na početne prosečne vrednosti ovog parametra.

Jedino je prosečna promena RV u 24.mesecu, kod jednostrane LVRS, bila značajno veća u odnosu na prosečno odstupanje u 6.mesecu (-0.327L prema -0.521L, p=0.011) i u odnosu na 12.mesec (-0.327L prema -0.483L, p=0.037). Praktično, znači da se RV(, prosečno u odnosu na početnu vrednost) nakon 24. meseca, statistički značajno smanjio (za 327 mL u odnosu na prosek pre operacije) u odnosu na termin u 12. mesecu (kada se smanjio za 483 mL u odnosu na početni prosek) i u 6. mesecu (kada se smanjio u odnosu na početni prosek za 521mL).

Istovremeno, kod obostrane LVRS, gde su prosečna odstupanja u svim kontrolnim terminima, značajno niži u odnosu na bulektomiju i jednostranu LVRS, nije bilo značajne promene od termina do termina kontrolnog merenja. (Tabela i Grafikon 30E1.).

prosek (L) promene u odnosu na početnu vrednost RV



Grafikon 30E1.

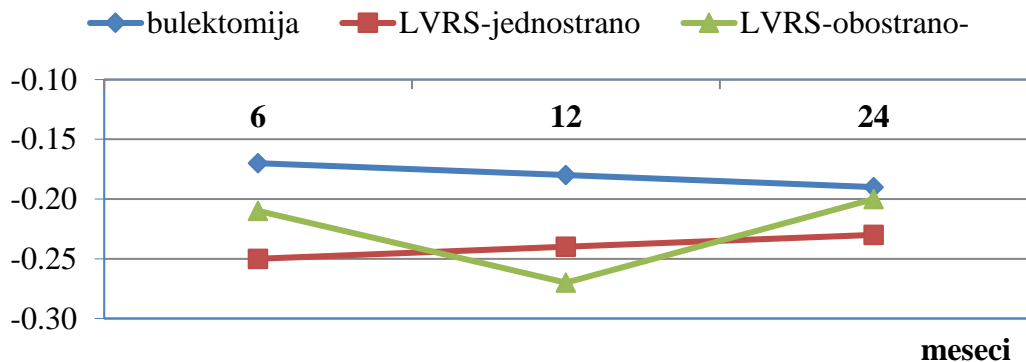
vrsta operacije	mesec			p 6-12	p 12-24	p 6-24
	6	12	24			
bulektomija	-0.492	-0.467	-0.363	0.630	0.267	0.152
LVRS-jednostrano	-0.521	-0.483	-0.327	0.622	0.037	0.011
LVRS-obostrano	-0.864	-0.932	-0.827	0.497	0.131	0.763

BOLD p<0.05 značajna razlika

Prosečna promena u odnosu na početnu vrednost parametara RV/TLC, negativnog je predznaka što znači da je u svim terminima kontrole ovaj odnos parametara bio niži od početnog-pre operacije.

Upoređenjem prosečne promene u odnosu na početnu vrednost RV/TLC, dokazuje se da promene od termina do termina kontrole (6, 12, 24 meseca), nisu statistički značajne. (Tabela i Grafikon 30F.).

prosek promene u odnosu na početnu vrednost RV/TLC



Grafikon 30F.

vrsta operacije	mesec			P 6-12	P 12-24	P 6-24
	6	12	24			
bulektomija	-0.17	-0.18	-0.19	0.651	0.894	0.546
LVRŠ-jednostrano	-0.25	-0.24	-0.23	0.949	0.836	0.878
LVRŠ-obostrano	-0.21	-0.27	-0.20	0.344	0.261	0.738

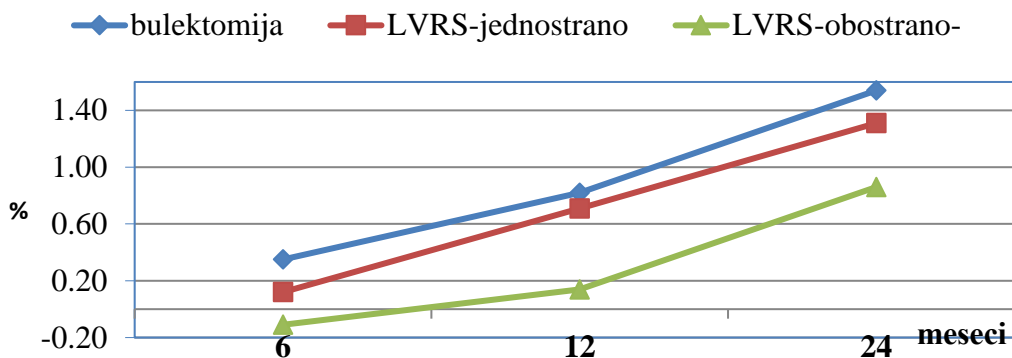
BOLD p<0.05 značajna razlika

Većina prosečnih promena u odnosu na početnu vrednost BMI ima trend porasta, osim prosečnog BMI nakon 6 meseci od primene obostrane LVRŠ, koji je negativan. Razlika u prosečnom povećanju BMI između 6 i 12 meseca i 12 i 24 meseca nije značajna, ali je značajna u poređenju proseka promene u 6. i 24. mesecu (0.35 prema 1.54, p=0.035<0.05), kod primene bulektomije.

Prosečna promena BMI od termina do termina kontrole konstantno se povećavala (od 0.12 u 6. mesecu do 1.54 u 24. mesecu) sa razlikama koje su statistički značajne, kada je primenjena jednostrana LVRŠ.

Povećanje prosečnog odstupanja od početne vrednosti kod obostrane LVRŠ u 12. mesecu u odnosu na 6 mesec, nije značajno (-0.11 prema 0.14, p=0.325). Statistički je značajno povećanje prosečne promene u 24 mesecu, kod ove vrste operacije, u odnosu na 12. i 6. mesec kontrole. (0.86 prema 0.14, p= 0.045 i 0.86 prema -0.11, p=0.007). (Tabela i Grafikon 30G.).

prosek promene u odnosu na početnu vrednost BMI



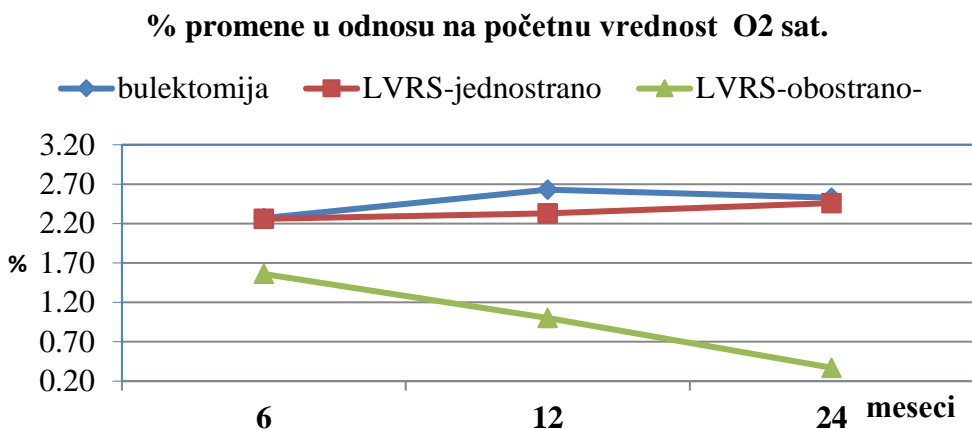
Grafikon 30G.

vrsta operacije	mesec			P 6-12	P 12-24	P 6-24
	6	12	24			
bulektomija	0.35	0.82	1.54	0.349	0.174	0.035
LVRŠ-jednostrano	0.12	0.71	1.31	0.005	0.033	<0.001
LVRŠ-obostrano	-0.11	0.14	0.86	0.325	0.045	0.007

BOLD p<0.05 značajna razlika

Prosečna procentualna promena O₂ saturacije u odnosu na početnu vrednost, nakon 6.-og, 12.-og i 24.-og meseca nakon bulektomije i jednostrane LVRŠ, je slična. Statističkim testiranjem razlika proseka, po svim navedenim terminima kod obe operativne procedure, se dokazuje da ona nije značajna.

Kada je u pitanju primenjena obostrana LVRS, prosečan procentni pad ovog parametra od 6 do 12 i od 12 do 24 meseca nije statistički značajan (1.56 prema 1.00, $p=0.156$ i 1.00 prema 0.37, $p=0.235$). Međutim, pad prosečne promene O2 sat. je značajan nakon 24. meseca od operacije u odnosu na prosečnu procentualnu promenu u 6. mesecu ($p=0.024$). Tabela i Grafikon 30H.



Grafikon 30H.

vrsta operacije	mesec			p 6-12	p 12-24	p 6-24
	6	12	24			
bulektomija	2.27	2.63	2.53	0.462	0.811	0.591
LVRS-jednostrano	2.26	2.33	2.46	0.870	0.741	0.582
LVRS-obostrano	1.56	1.00	0.37	0.156	0.235	0.024

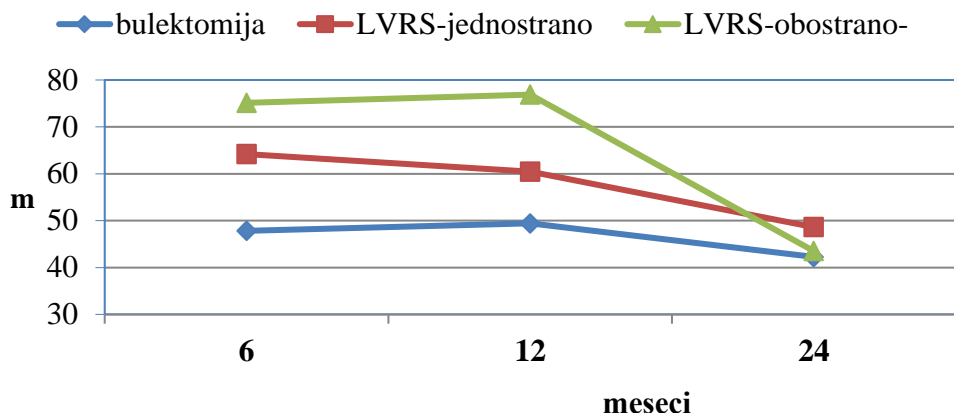
BOLD $p < 0.05$ značajna razlika

Prosečna promena parametra 6MWT (porast u odnosu na početnu vrednost), nakon 6 i 12 meseci od primene bulektomije, jednostrane i obostrane LVRS je slična, odnosno nema značajne razlike.

Nakon 24 meseca od primene jednostrane LVRS, prosečan porast 6MWT značajno je manji u odnosu na prosek nakon 6 meseci od operacije. (48.61m prema 64.19m, $p=0.029$).

Nakon primene obostrane LVRS, prosečan porast 6MWT značajno je manji u odnosu na prosek nakon 12 meseci od operacije (43.50m prema 76.88m, $p=0.004$), kao i u odnosu na prosek nakon 6 meseci od operacije (43.50m prema 75.12m, $p=0.005$). Tabela i Grafikon 30L.

prosek promene u odnosu na početnu vrednost 6MWT



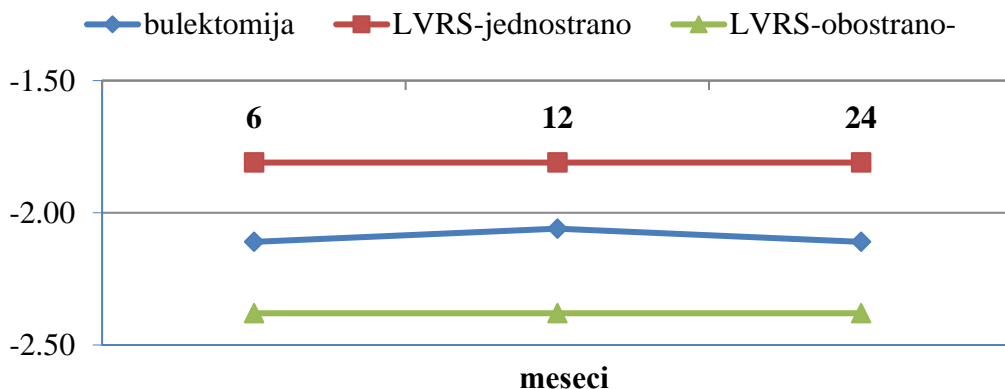
Grafikon 30I.

vrsta operacije	mesec			p 6-12	p 12-24	p 6-24
	6	12	24			
bulektomija	47.79	49.42	42.26	0.859	0.424	0.509
LVRS-jednostrano	64.19	60.42	48.61	0.594	0.109	0.029
LVRS-obostrano	75.12	76.88	43.50	0.830	0.004	0.005

BOLD p<0.05 značajna razlika

Nakon primene bilo koje hirurške procedure u cilju lečenja emfizema pluća, nije bilo značajne razlike u proseku promene RTG nalaza- nivoa dijafragme (i.c. prostora) u odnosu na početnu vrednost ovog parametra, poređenjem u svim terminima merenja nakon operacije. Tabela i Grafikon 30J.

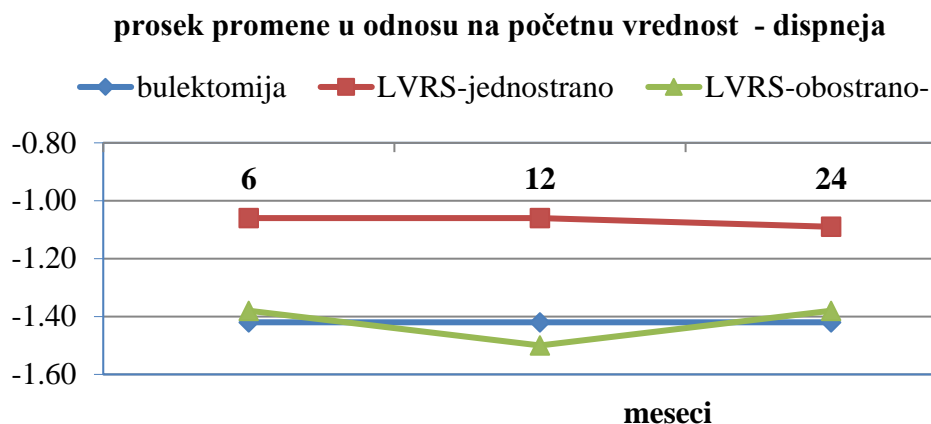
prosek promene u odnosu na početnu vrednost RTG



Grafikon 30J.

vrsta operacije	mesec			p 6-12	p 12-24	p 6-24
	6	12	24			
bulektomija	-2.11	-2.06	-2.11	0.710	0.710	-
LQRS-jednostrano	-1.81	-1.81	-1.81	-	-	-
LQRS-obostrano	-2.38	-2.38	-2.38	-	-	-

Nakon primene bilo koje hirurške procedure u cilju lečenja emfizema pluća, nije bilo značajne razlike u proseku promene u odnosu na početnu vrednost skora dispneje, poređenjem u svim terminima merenja nakon operacije. Tabela i Grafikon 30K.



Grafikon 30K.

vrsta operacije	mesec			p 6-12	p 12-24	p 6-24
	6	12	24			
bulektomija	-1.42	-1.42	-1.42	-	-	-
LQRS-jednostrano	-1.06	-1.06	-1.09	-	-	-
LQRS-obostrano	-1.38	-1.50	-1.38	0.647	0.647	-

4.5. Raspodele ostalih, intervalnih-postoperativnih parametara, po terminima merenja

BMI je na Tabeli 35. predstavljen intervalnim grupama koje, po definiciji, određuju stepen uhranjenosti. Raspodela pacijenata po ovim intervalima, u odnosu na vremenski period merenja, prikazana je po vrsti operacije.

Raspodele pacijenata u vremenskom periodu neposredno pre operacije i u vremenskim periodu nakon operacije, u okviru bulektomije, se značajno ne razlikuju. ($p=0.340$). Sličan je broj pacijenata koji spadaju u grupu normalno uhranjenih (18.5-25) u odnosu na prekomernu telesnu masu (26-30). Primetno je i neznatno povećanje broja sa prekomernom telesnom masom, sa porastom perioda od operacije, tako da ih je najveći broj nakon 24 meseca nakon operacije(63.2%).

Raspodela pacijenata po intervalima BMI, u okviru jednostrane LVRS, takođe pokazuje da se grupe razvrstane po vremenskom period određivanja BMI, statistički značajno ne razlikuju (0.826). Prisutno je takođe i neznatno povećanje BMI, nakon 12. i 24. meseca od operacije i pojava slučajeva gojaznosti u malom broju slučajeva, u svim upoređivanim grupama.

Kod pacijenata kojima je primenjena hirurška intervencija obostrana LVRS, pre intervencije i nakon 6 i 12 meseci, najveći broj je imao BMI koji se definiše kao pothranjenost (≤ 18.5). Sledi, po učestalosti pacijenata, interval normalne uhranjenosti (25% do 37.5% pacijenata, $p > 0.05$), ali razlika nije značajna u odnosu na prethodni interval.

Vrlo je mala zastupljenost pacijenata koji su bili sa prekomernom telesnom masom kod obostrane LVRS, u svim vremenskim periodima kontrole. U grupi gde je primenjena obostrana LVRS, najveći broj pacijenata je nakon 24 meseca od operacije bio normalne uhranjenosti (87.5% prema 12.5%, $p = 0.003$).

U tome se raspodele BMI po periodu kontrole telesne mase, značajno razlikuju ($p = 0.023$).

Tabela 35. Raspodela BMI prema stepenu uhranjenosti, vremenu merenja i vrsti operacije

BMI (intervali)	početno		6 mes.		12 mes.		24 mes.		P
	N	%	N	%	N	%	N	%	
bulektomija									
≤ 18.5	1	5.3	0	.0	0	0	0	0	0.340
18.5-25	8	42.1	10	52.6	9	47.4	7	36.8	
26-30	10	52.6	9	47.4	10	52.6	12	63.2	
> 30	-	-	-	-	-	-	-	-	
LVRS- jednostrano									
≤ 18.5	-	-	-	-	-	-	-	-	0.826
18.5-25	14	45.2	16	51.6	13	41.9	12	38.7	
26-30	16	51.6	14	45.2	17	54.8	18	58.1	
> 30	1	3.2	1	3.2	1	3.2	1	3.2	
LVRS-obostrano									
≤ 18.5	10	62.5	10	62.5	4	50.0	0	.0	0.023*
18.5-25	4	25.0	4	25.0	3	37.5	7	87.5	
26-30	2	12.5	2	12.5	1	12.5	1	12.5	
> 30	-	-	-	-	-	-	-	-	

* $p < 0.05$ značajna razlika

Raspodele pređenog rastojanja u 6-minutnom testu hodanja, ne razlikuju se značajno u periodima merenja kod primenjene bulektomije ($p = 0.398$). Najveći broj pacijenata je pre početka operacije (94.7% slučajeva), a nakon 6, 12 i 24 meseca od operacije, svi pacijenti (100%), u 6 minutnom merenju prelazilo ≥ 350 m.). Tabela 36.

Početno merenje rastojanja u 6-minutnom testu hodanja pre jednostrane LVRS, pokazalo je da više od polovine ispitanika (54.8%) prelazi ≥ 350 m što nije i statistički značajno više u odnosu na preostalih 45.2% ($p = 0.590$), koji su u istom testu prelazili 250-349 m. Nakon 6, 12 i 24 meseca od operacije u ovoj grupi svi ispitanici su prelazili ≥ 350 m, što je značajna razlika u odnosu na početno merenje. ($p < 0.001$).

Početno merenje rastojanja u 6-minutnom testu hodanja pre obostrane LVRS, pokazalo je da 62.6% pacijenata prelazi 250-349 m što nije i statistički značajno više u odnosu na preostalih 37.5% (p=0.317), koji su u istom testu prelazili ≥ 350 m. Nakon 6, 12 i 24 meseca od operacije u ovoj grupi svi ispitanici su prelazili ≥ 350 m, što je značajna razlika u odnosu na početno merenje. (p<0.001).

Tabela 36. Raspodela 6MWT-prema rastojanju, vremenu merenja i vrsti operacije

6MWT (intervali)	početno		6 mes.		12 mes.		24 mes.		p
	N	%	N	%	N	%	N	%	
bulektomija									
≥ 350 m	18	94.7	19	100.0	19	100.0	19	100.0	0.398
250-349 m	1	5.3	0	.0	0	.0	0	.0	
LVRS- jednostrano									
≥ 350 m	17	54.8	31	100.0	31	100.0	31	100.0	<0.001*
250-349 m	14	45.2	0	.0	0	.0	0	.0	
LVRS-obostrano									
≥ 350 m	3	37.5	16	100.0	8	100.0	8	100.0	<0.001*
250-349 m	5	62.5	0	.0	0	.0	0	.0	

* p<0.05 značajna razlika

Stepen - poeni dispneje, prema MMRC Dispnea skali, raspoređeni su po pacijentima svih grupa operacija u odnosu na period merenja, kao što prikazuje Tabela 37.

Tabela 37. Raspodela stepena dispneje prema vremenu merenja i vrsti operacije

Dispneja	početno		6 mes.		12 mes.		24 mes.		p
	N	%	N	%	N	%	N	%	
bulektomija									
0	0	.0	9	47.4	9	47.4	9	47.4	<0.001*
1	1	5.3	10	52.6	10	52.6	10	52.6	
2	18	94.7	0	.0	0	.0	0	.0	
LVRS- jednostrano									
0	0	.0	0	.0	0	.0	1	3.2	0.001*
1	0	.0	31	100.0	31	100.0	30	96.8	
2	29	93.5	0	.0	0	.0	0	.0	
3	2	6.5	0	.0	0	.0	0	.0	
LVRS-obostrano									
0	0	.0	1	6.2	1	12.5	0	0	<0.001*
1	0	.0	14	87.5	7	87.5	8	100.0	
2	10	62.5	1	6.2	0	.0	0	.0	
3	6	37.5	0	.0	0	.0	0	.0	

* p<0.05 značajna razlika

Pre primene bulektomije više od polovine pacijenata (57.9%) nije primalo terapiju steroidima, što nije statistički značajno više od ostalih (42.1%), koji su terapiju primali u tom terminu ($p=0.491$).

U svim terminima nakon primene bulektomije (6,12,24 meseca), sa visoko značajnom učestalošću (89.5% do 100% slučajeva, $p<0.001$), pacijenti nisu dobijali terapiju steroidima.

Tabela 36.

Kod primene jednostrane i obostrane LVRS, raspodela terapije steroidima je slična. U početnom terminu - pre operativnog zahvata, statistički značajna većina kod jednostrane LVRS (80.6%, $p<0.001$) i kod obostrane LVRS (87.5%, $p=0.003$), primala je terapiju steroidima.

U 6. i 12. mesecu nakon jednostrane ili obostrane LVRS, značajna većina pacijenata nije primala terapiju steroidima. (87.5%-100% slučajeva, $p<0.001$).

Nakon 24 meseca od jednostrane LVRS, broj pacijenata koji nisu primali terapiju steroidima (58.1% slučajeva), nije i statistički veći od onih koji su terapiju primali (41.9% slučajeva, $p=0.369$). Istovremeno, u grupi operisanih obostranom LVRS, značajna većina pacijenata (87.5%, $p=0.003$), nije imala terapiju steroidima. Tabela 38.

Tabela 38. Raspodela primene terapije steroidima prema vremenu merenja i vrsti operacije

Terapija steroidima	početno		6 mes.		12 mes.		24 mes.		P
	N	%	N	%	N	%	N	%	
bulektomija									
Da	8	42.1	0	.0	0	.0	2	10.5	<0.001*
Ne	11	57.9	19	100.0	19	100.0	17	89.5	
LVRS- jednostrano									
Da	25	80.6	0	.0	0	.0	13	41.9	0.010*
Ne	6	19.4	31	100.0	31	100.0	18	58.1	
LVRS-obostrano									
Da	14	87.5	2	12.5	0	.0	1	12.5	<0.001*
Ne	2	12.5	14	87.5	8	100.0	7	87.5	

* $p<0.05$ značajna razlika

Nakon hirurške intervencije bulektomije, u terminima kontrola (6, 12, 24 meseci), nije bilo značajne razlike u izjašnjavanju pacijenata o kvalitetu života, bolji ili mnogo bolji ($p=0.332$). Nešto veći broj pacijenata koji su se izjasnili nakon 12 i 24 meseca, da je kvalitet života mnogo bolji, nije i statistički značajno veći. ($p=0.251$).

Kada je u pitanju primena jednostrane LVRS, izjašnjavanje pacijenata se nakon 6. meseca razlikuje u odnosu na 12. i 24. mesec. Nakon 6. meseci značajna većina pacijenata je smatrala da im je kvalitet života bolji (87.1%, $p<0.001$). Nakon 12. i 24. meseca takođe je većina pacijenata izjavila da im je kvalitet života bolji (64.5% i 61.3%), ali to nije značajna većina u odnosu na broj onih koji su smatrali da je kvalitet života mnogo bolji (35.5%, $p=0.106$ i 38.7%, $p=0.209$).

Nakon 6 meseci od primene obostrane LVRS, najveći broj pacijenata je izjavio da im je kvalitet života bolji (56.1%), ali to nije značajno veći broj u odnosu na one koji su se izjasnili da nema promene u kvalitetu života (31.2%, $p=0.099$). Vrlo je mali broj onih koji su smatrali da im

je kvalitet života mnogo bolji (2 slučaja, 12.5%). Nakon 12. i 24. meseca od primene obostrane LVRS, većina pacijenata se izjasnila da im je kvalitet života bolji (75%), što je značajno više u odnosu na one koji su smatrali da im je kvalitet života znatno bolji (25%, $p=0.046$). Tabela 39.

Tabela 39. Raspodela Kvalitet života prema vrsti operacije

QOL (kvalitet života)	6 mes.		12 mes.		24 mes.		P
	N	%	N	%	N	%	
bulektomija							
bez promene	-	-	-	-	-	-	
bolji	11	57.9	7	36.8	7	36.8	0.332
mного bolji	8	42.1	12	63.2	12	63.2	
LVRS- jednostrano							
bez promene	1	3.2	-	-	-	-	
bolji	27	87.1	20	64.5	19	61.3	0.010*
mного bolji	3	9.7	11	35.5	12	38.7	
LVRS-obostrano							
bez promene	5	31.2	-	-	-	-	
bolji	9	56.2	6	75.0	6	75.0	0.033*
mного bolji	2	12.5	2	25.0	2	25.0	

* $p<0.05$ značajna razlika

4.6. Raspodela parametara u odnosu na starosne grupe pacijenata

Posmatrajući analizirane parametre u odnosu na grupe pacijenata mlađih i starijih od 55 godina, na Tabeli 41. se vidi da se najveći broj značajnih razlika u odnosu na starosnu dob pokazuje u grupi bulektomije. Značajno je veća prosečna vrednost FVC i FEV1, RV/TLC, dispneja i značajno manja prosečna 6MWT, QOL, u starijoj životnoj dobi kod bulektomije.

U grupi operisanih jednostranom LVRS prosečne vrednosti RV/TLC, 6MWT i BMI značajno su veće u životnoj dobi do 55 godina.

U grupi operisanih obostranom LVRS jedino je značajno veća prosečna vrednost BMI u životnoj dobi do 55 godina.

Tabela 40. Upoređenje parametara, nakon primenjenih operacija, u odnosu na starosno doba pacijenata

parametar	bulektomija			jednostrana LVRS			obostrana LVRS		
	≤55 god.	>55 god.	p	≤55 god.	>55 god.	p	≤55 god.	>55 god.	p
FVC (L)	4.00	4.38	0.001	4.00	4.07	0.153	3.69	3.75	0.444
FVC (%)	84.29	85.67	0.773	85.69	84.71	0.432	87.83	89.56	0.337
FEV1 (L)	2.46	2.77	<0.001	2.35	2.38	0.437	2.52	2.61	0.251
FEV1 (%)	80.02	75.83	0.046	78.29	78.19	0.946	82.80	83.33	0.845
RV/TLC	0.38	0.40	0.010	0.46	0.41	0.029	0.50	0.47	0.052
6MWT	444.82	416.67	<0.001	429.20	420.31	0.019	414.60	422.78	0.246
Dispneja	0.47	1.00	<0.001	0.98	1.00	0.304	0.93	1.00	0.326
BMI	24.99	23.50	0.331	25.77	24.23	0.017	21.16	18.69	0.001
QOL	2.61	2.17	0.045	2.33	2.21	0.201	2.03	2.22	0.258

5. DISKUSIJA

Hronična opstruktivna bolest pluća (HOBP), kao jedna od vodećih uzroka smrtnosti u svetu, predstavlja heterogenu grupu bolesti koja pokazuje slične simptome koji se odnose na hronični bronhitis i emfizem.¹⁷¹

Emfizem, kao jedan od glavnih faktora HOBP-a, nastaje kao rezultat međusobnog delovanja različitih procesa, a uzrokovan je pretežno izlaganjem cigaretnom dimu ili drugim štetnim česticama.¹⁷²

Postepeno uništavanje zdravog plućnog tkiva dovodi do klasičnih karakteristika teškog emfizema. Emfizem uzrokuje smanjenje elasticiteta što za uzvrat izaziva statičku i dinamičku hiperinflaciju pluća, koja ograničava protok vazduhu i rezultira kliničkim nalazima sniženog funkcionalnog kapaciteta, višim nivoima dispneje i ograničenim performansama vežbanja.¹⁷³

Emfizem se može definisati prema samoj distribuciji bolesti i njegovom lokalizacijom a CT-grudnog koša je osetljiviji prediktor emfizema nego jednostavna spirometrija, jer se fiziološke promene slične onima u emfizemu mogu javiti i kod bolesti malih disajnih puteva.¹⁷⁴

Emfizemska pluća mogu pokazati homogeni ili heterogeni (regionalni) oblik patoloških lezija, dok podela na podtipove može biti i na osnovu anatomske regije pluća u kojima je emfizem pretežno prisutan: centrilobularni (pretežno u gornjim delovima pluća), panlobularni (uglavnom u donjim režnjevima) i paraseptalni emfizem (na periferiji lobulusa tj. u subpleuralnom regionu)

Teški emfizem je difuzan po prirodi, što znači da se emfizematske lezije mogu naći u čitavom pluću i da nisu lokalizovane. Kod pacijenata sa emfizemom u završnoj fazi, bule mogu biti deo generalizovane bolesti (stadijum III po De Vries i Wolf klasifikaciji) i dobro je poznato da ovu prezentaciju emfizema treba držati odvojeno od bula povezanih sa normalnim ili skoro normalnim parenhimom pluća (stadijum I-II po De Vries i Wolf klasifikaciji). Ova posebna podgrupa pacijenata, na osnovu kliničkih simptoma, testova plućne funkcije, patofiziološkog poremećaja i mehanike zida grudnog koša, slična je pacijentima sa uznapredovalim nebuloznim emfizemom.

Pacijenti sa emfizemom mogu biti i sa značajnim brojem udruženih bolesti, uključujući kardiovaskularne bolesti, hipertenziju, hroničnu infekciju, anksioznost, depresiju i maligne bolesti pluća, što dalje značajno utiče na kvalitet života pacijenata i same manifestacije bolesti.

Pacijenti sa teškim emfizemom imaju ograničene mogućnosti lečenja što je rezultat opsežnog oštećenja disajnih puteva

Transplantacija pluća je klinička opcija u završnoj fazi emfizema, ali je dostupna samo za ograničen broj pacijenata, jer mnogi pacijenti sa emfizemom imaju poodmakle godine i prateće bolesti.

Bulektomija i smanjenje zapremine pluća predstavljaju druge hirurške opcije za poboljšanje simptoma i tolerancije vežbanja kod odabranih pacijenata.¹⁷⁵¹⁷⁶ Postoje dokazi da kod pacijenata sa završnim stadijumom emfizema, bulektomija i smanjenje zapremine pluća deluju na isti način i daju slične funkcionalne rezultate, obe omogućavaju uklanjanje suvišnog prostora koji zauzima destruktivno emfizematozno pluće, omogućavaju bolju ventilaciju i perfuziju, smanjuju mrtvi prostor i rezidualni volumen (RV) i poboljšavaju mehaniku grudnog koša repozicijom dijafragme i torakalni zid.¹⁷⁷

Pacijenti sa bulama i emfizemom u završnoj fazi (stadijum III po De Vries i Wolf klasifikaciji) imaju lošije postoperativne rezultate u pogledu morbiditeta, mortaliteta i dugoročnih funkcionalnih rezultata, slična onima nakon smanjenja zapremine pluća kod nebuloznog

emfizema, što i potvrđuje teoriju Snidera da je bulektomija kod pacijenata sa teškim emfizemom „specijalan slučaj smanjenja zapremine pluća“.¹⁷⁸

Mnogi autori predlažu bilateralnu redukcionu pneumoplastiku, jer obično proizvodi veće funkcionalno poboljšanje od jednostrane operacije. Međutim, jednostrana redukciona pneumoplastika može proizvesti određeni funkcionalni napredak koji je uporediv sa dvostranim tretmanom. Ova zapažanja sugeriraju da oba pristupa mogu imati ulogu u hirurškom lečenju emfizema.¹⁷⁹

Becker i sar.¹⁸⁰ su otkrili da jednostrana operacija dovodi do povećanja volumena kontralateralnog neoperisanog pluća pri totalnom kapacitetu pluća. Prema tome, prilagođeni pristup zasnovan na pojedinačnoj morfologiji emfizema može biti opravdan.

Sekvencijalna bilateralna operacija može proizvesti trajnije poboljšanje sa manje hirurških trauma i danas postaje privlačna mnogim hirurzima da je primene kada se fiziološki parametri počnu smanjivati prema preoperativnom nivou. Pre odložene operacije na kontra-lateralnoj strani, pacijenti su bili podvrgnuti periodu stabilizacije, optimizacije i intenzivne rehabilitacije nakon inicijalne operacije kako bi dobili maksimalnu korist od svoje početne operacije.

U našem istraživanju analizirano je 58 pacijenata kod kojih je u desetogodišnjem periodu primenjeno operativno lečenje zbog emfizema pluća sa periodom postoperativnog praćenja od dve godine.

U prvoj grupi (19 pacijenata - 32,8%) su pacijenti kod kojih je primenjena bulektomija zbog buloznih promena na emfizemski izmenjenom parenhimu pluća (stadijum III po De Vries i Wolf klasifikaciji).

U drugoj grupi su pacijenti kod kojih je učinjena jednostrana LVRS (31 pacijent - 53,4%), a treća grupa predstavlja pacijente kod kojih je učinjena sekvencijalna obostrana LVRS (8 pacijenata - 13,8%).

HOBP se dugo smatrala bolešću muškaraca, mada u poslednje dve decenije dolazi do znatnog porasta prevalencije, morbiditeta i mortaliteta kada je u pitanju HOBP kod osoba ženskog pola. Razlozi za promene koje se dešavaju poslednjih godina, najvećim delom se objašnjavaju povećanim konzumiranjem cigareta od strane žena. Takođe se kao razlog ovih promena navode i određene anatomske, hormonalne i biološke razlike između polova. Neki autori (*Kilic et al.*) ukazuju na podatke, da ženske osobe sa HOBP imaju bolje nalaze plućne funkcije, kasnije javljanje simptoma bolesti, ali lošiju toleranciju na napor, lošiji kvalitet života, težu dispneju, kao i veći broj egzacerbacija.¹⁸¹

U našoj analizi preovlađivao je muški pol u značajno većem broju u odnosu na ženski pol - 42 ispitanika (72,4%) prema 16 ispitanica (27,6%). Veća učestalost muškog pola iz ukupnog uzorka ispitanika operisanih zbog emfizema pluća, pokazuje se u svim grupama, koje se odnose na tip primenjene operacije

Pol kao faktor rizika koji može da utiče na uspeh operacije i postoperativno praćene rezultate, nije se pokazao kao statistički značajan parametar u našem radu.

Kada su u pitanju godine, poznato je da prevalenca ove bolesti raste sa godinama kao i stope mortaliteta.

U našoj zemlji su u populaciji mlađoj od 45 godina, kao i u razvijenim delovima sveta, zabeležene veoma niske stope smrtnosti od HOBP-a.¹⁸² Međutim kada se posmatra stanovništvo Srbije starije od 65 g., HOBP je na visokom četvrtom mestu uzroka smrtnosti, a smrtnost od ove bolesti je 2,5 puta veća kod muškaraca u odnosu na osobe ženskog pola.¹⁸³¹⁸⁴

U našem istraživanju najmanja prosečna starosna dob pacijenata bila je u grupi bulektomije - 47 godina i značajno je manja u odnosu na obe grupe kod kojih je primenjena hirurška redukcija plućnog volumena (jednostrane: $p < 0.001$ i obostrane: $p = 0.025$). Između starosne dobi u grupama sa LVRS, nema značajne razlike u prosečnoj starosnoj dobi (56 prema 53 godina, $p = 0.249$).

Starost je povezana i sa brojnim drugim komorbiditetima, lošijim funkcionalnim nalazima, a to sve predstavlja "lošiju startnu poziciju" koja ima manje šanse za "bolji napredak".

Međutim naša statistička analiza je pokazala da se raspodele analiziranih preoperativnih parametara ne razlikuju značajno u odnosu na starosnu dob pacijenata.

Vodeći faktor rizika za HOBP i dalje ostaje pušenje cigareta. Iako svega 20% pušača oboli od HOBP, pažnja se mora usmeriti i na preostale faktore rizika za ovu bolest.

Prestanak pušenja dovodi do smanjenog opadanja plućne funkcije, smanjuje simptome bolesti i potencijalno smanjuje broj egzacerbacija kod osoba obolelih od HOBP, što sve utiče na adekvatnu pripremu i odabir pacijenata za hirurško lečenje.¹⁸⁵ Zbog ovih činjenica, mnogi centri koji se bave hirurškim lečenjem emfizema ne prihvataju aktivne pušače u svoje programe.

Podaci iz literature, ukazuju da se HOBP kod nepušača javlja u jednoj četvrtini do jedne trećine slučajeva svih HOBP, kako u zemljama u razvoju, tako i u razvijenim zemljama.^{186,187}

Naši podaci prema iskazanoj navici pušenja, među 58 analiziranih osoba, ukazuje da su skoro svi su bili aktivni ili bivši pušači. Međutim, postoji statistički značajna razlika među analiziranim grupama. U grupi bulektomija najviše je bilo aktivnih pušača (52,6%) dok je grupama sa primenjenom LVRS procedurom najčešće bilo bivših pušača (64,5% kod jednostrane i 87,5% slučajeva kod obostrane).

Ovo jasno ukazuje da je pušenje među našim stanovništvom veoma rasprostranjena navika, koja se uglavnom dovodi u povezanost sa uživanjem i opuštanjem kako u slobodno vreme, tako i tokom radnog vremena. Sa druge strane ovi rezultati su jasan pokazatelj da se veoma malo i sporadično, radi na borbi protiv pušenja i prevenciji pušenja uopšte.

Naši analizirani podaci ukazuju na razvijenu pušačku naviku kod našeg stanovništva, mada nije dokazan njegov statistički značaj na ishod operacije i analize postoperativnih rezultata, čak ni kada su različite kategorije operacija u pitanju.

Kod pacijenata sa HOBP, nutritivni status i plućna funkcija međusobno su povezani kompleksnim vezama. Istraživanja su pokazala da ishrana može biti kako preventivni, tako i štetni faktor, kada je u pitanju i incidenca i tok već dijagnostikovanih HOBP.¹⁸⁸

U našoj studiji prosečan BMI je predstavljao karakteristiku od opšteg značaja o fizičkom statusu ispitanika pre operacije, iznosio je 23,6. Analizom BMI po grupama, najveći broj pothranjenih pacijenata (62,5%) tj. najmanja prosečna vrednost je bila kod obostranih LVRS 19,9, što je statistički značajno manje u odnosu na druge dve grupe, kod primenjene bulektomije 23,9 i jednostrane LVRS 24,2.

U radu nije utvrđen statistički značajan uticaj na preoperativne rezultate kod ispitanika sa pojedinim kategorijama BMI, mada se pokazalo da postoji trend boljih preoperativnih rezultata kod osoba sa većim vrednostima BMI, što je u skladu i sa najvećim brojem navoda iz literature.

6 – Minutni Test Hodanja (6MWT) je dobar pokazatelj funkcionalnog stanja pacijenta a poslednjih nekoliko decenija predstavlja deo svakodnevnog, praktično obaveznog praćenja toka i prognoze HOBP-a.

Jedna od najboljih stvari vezanih za ovaj test jeste što nam on reflektuje i plućne i vanplućne manifestacije HOBP, omogućavajući nam sagledavanje uticaja ove kompleksne bolesti na pacijenta.

Najveća učestalost pacijenata koji su bili u stanju da pređu 350m ili više, u 6-minutnom intervalu, bio je u grupi sa primenjenom bulektomijom (94.7% slučajeva) i bio je značajno veći u odnosu na grupe operisanih LVRS-om ($p=0.003$). U grupama operisanih LVRS-om (jednostrano ili obostrano), nije bilo značajne razlike mada je veći broj pacijenata kod obostrane LVRS prešao do 349m (62.5%), u odnosu na jednostranu LVRS (45.2%), ali razlika nije bila statistički značajna. ($p=0.462$).

Dispneja je najistaknutiji simptom kod pacijenata sa HOBP-om, iako se ne koristi za selekciju pacijenata.¹⁸⁹ Poboľšanje dispneje je jedan od glavnih ciljeva operativnog lečjenja i važan kriterijum koji treba uzeti u obzir.

Preoperativno određivanje Stepena dispneje po Borgovoj skali, učinjeno je pre 6MWT –a, ukazalo je da najveći broj pacijenata bio sa dispnejom stepena 2 (89,7%) ali je dispneja stepena 3 učestalija pojava u grupi primenjene obostrane LVRS (37,5%) u odnosu na druge dve grupe ispitanika.

U poređenju prosečnog skora dispneje dokazano je da ona kod bulektomije nije statistički značajno niža nego kod jednostrane LVRS (1.95 prema 2.06, $p=0.104$), dok u poređenju sa dvostranom LVRS jeste (1.95 prema 2.38, $p=0.005$).

Terapiju steroidima je imalo 69% ispitanika. Pacijenti kod kojih je primenjena LVRS su u značajnom broju slučajeva, primali terapiju steroidima (jednostrana 80,6% i obostrana 87,5%) ($p<0.001$). Nasuprot tih grupa, u grupi bulektomija, učestalost primene terapije steroidima (42,1%) ili ne (57,9%), nije se značajno razlikovala. U tome se grupe sa primenjenom bulektomijom i LVRS značajno razlikuju ($p=0.008$).

Svi pacijenti su pre primenjenog operativnog lečjenja imali približno normalne vrednosti krvne slike, parcijalnog pritiska kiseonika i kiseonične saturacije bez statistički značajnih razlika između analiziranih grupa.

Kod bolesnika sa teškim emfizemom koji su bili kandidati za operativno lečjenje (imaju samo blagu do umerenu hipoksemiju i $\text{PaCO}_2 < 50$ mmHg) nismo našli relevantnu plućnu hipertenziju. Stoga rutinska kateterizacija desnog srca nije bila obavezna za preoperativnu evaluaciju.

Danas je poznato da komorbiditeti imaju veoma značajan uticaj na zdravstveni status pacijenata sa HOBP-om. Njihovo prisustvo značajno utiče na tok i prognozu bolesti, dovodi do češćih hospitalizacija i povećava mortalitet. Pretpostavlja se da je verovatnije da ovi pacijenti umru od nekog komorbiditeta, nego od HOBP.¹⁹⁰

Prevalenca komorbiditeta je dosta šarolika, najčešći podaci koji se nalaze ukazuju da oko 2/3 pacijenata sa HOBP ima jedan ili dva komorbiditeta, mada se rezultati kreću 50-98, 5%.¹⁹¹¹⁹²

U našem istraživanju 51,7% ispitanika je imalo komorbiditete (najčešće udruženi kardiološki nalaz), bez statističkih razlika u odnosu na grupu bulektomija (42,1%) i jednostranih LVRS (38,7%).

Kod pacijenata sa primenjenom sekvencijalnom obostranom LVRS svi pacijenti (100%) su imali neki od udruženih kardioloških nalaza, čime se ova grupa izdvaja u odnosu na prethodne dve grupe.

Položaj i oblik dijafragme predstavljaju najbolji način procene hiperinflacije.¹⁹³ Step en hiperinflacije i određivanje nivoa dijafragme prema i.c prostoru, koja je određena RTG nalazom, nije se značajno razlikovala među grupama (od 10,7 do 11,4 i.c prostora, p= 0,059).

Pacijenti kod kojih je učinjena LVRS imali su najčešće (96.8-100% slučajeva) u rezultatu CT nalaza i scintigrafije pluća heterogeni emfizem pluća i to dominantno u gornjim režnjevima. Kada je u pitanju grupa bulektomija, kod ovih pacijenata su u signifikantnom broju (94.7% slučajeva) bili bulozno izmenjeni gornji režnjevi pluća. U tome se upoređivane grupe značajno ne razlikuju.

2004. g. *Celli et al.* su predložili novi multidimenzionalni sistem (BODE Index), za praćenje pacijenata sa HOBP, koji je u sebe je inkorporirao 4 parametra: BMI, dispneja (mMRC), opstrukcija (FEV1), kapacitete za vežbanje (6MTH).¹⁹⁴ On se pokazao kao bolji prediktor mortaliteta nego FEV1, od svih uzroka smrti, kod obolelih od HOBP.

Naše istraživanje nije bilo usmereno na njegovu prediktivnu vrednost u odnosu na mortalitet, nego da li operacija utiče na poboljšanje BODE indeksa, kao i da li njegove početne vrednosti mogu uticati na njen uspeh.

Ono što smo utvrdili jeste da se operacijom dovodi do statistički značajnog poboljšanja BODE indeksa, ali i da njegove početne vrednosti nisu imale uticaj na postoperativne rezultate.

Poređenjem prosečnih vrednosti disajnih parametara između grupa, pre primenjene hirurške intervencije postoji dosta sličnosti u izraženim značajnostima, što je i prikazano u Tabeli 13.

Procentualne vrednosti FVC po grupama su se kretale od 58% do 87%, vrednosti FEV1 od 42% do 63%, odnos FEV1/FVC od 44% do 74%, TLC od 106% do 139%, RV od 126% do 275%, odnos RV/TLC od 0,39% do 0,75% a nalazi DLCO od 51% do 73%.

U poređenju vrednosti disajnih parametara pacijenata pre primene bulektomije u odnosu na grupe sa LVRS, postoji razlika u prosečnim vrednostima. Procentualna veličina FVC, FEV1, odnos FEV1/FVC i prosečni procentualni DLCO su viši u grupi bulektomije u odnosu na grupe sa LVRS. Istovremeno, prosečan TLC, RV i odnos RV/TLC su niži.

Razlika između grupe sa primenjenom jednostranom LVRS u odnosu na obostranu LVRS pre početka intervencije, odnosi se na značajno niže vrednosti FVC kod pacijenata gde je primenjena obostrana LVRS. Zatim, kod prosečne procentualne veličine TLC, odnosa RV/TLC razlika je značajna jer su vrednosti ovih parametara, u proseku bile značajno više kod obostrane u odnosu na jednostranu LVRS.

Najveći broj statistički značajnih razlika se dokazuje u poređenju pacijenata bulektomije u odnosu na obostranu LVRS. Odsustvo značajne razlike postoji kod odnosa FEV1/FVC i parametra DLCO (bez obzira na način prikaza vrednosti - izmerene veličine ili procentualni prikaz). Ostali proseci disajnih parametara (FVC, FEV1) imaju značajno više, odnosno parametri (TLC, RV, RV/TLC) značajno niže vrednosti, kod pacijenata kasnije podvrgnutih obostranoj LVRS.

Ovo su bili i očekivani rezultati na osnovu kojih je doneta odluka o opravdanoj primeni operativnog lečenja i na osnovu kojih je u daljem procesu primenjena planirana operativna procedura.

Svi analizirani pacijenti su imali teže simptomatske disfunkcije koje su procenjene MRC stepenom dispneje, spirometrijske kriterijume određene nalazima FEV1, RV, TLC, dispneju uprkos optimizovanoj medicinskoj terapiji, prihvatljiv nutritivni status i rehabilitacioni potencijal.

Anatomske kriterijumi su određeni nalazom CT-a i uključivali su prisustvo heterogenog emfizema sa ciljnim zonama teškog emfizema. Fiziološka heterogenost je određena perfuzionom scintigrafijom a uključeni su samo pacijenti sa ciljnim zonama u gornjim režnjevima pluća.

Eliminacioni kriterijumi su bili : „single large” bule, homogena distribucija emfizema, hiperkapnija (pCO₂ veći od 7 kPa ili 50 mmHg), FEV₁ <20% od predviđenog, veoma snižen difuzioni kapacitet (carbon monoxide transfer koeficijent (KCO) <25% od predviđenog), nedostatak alfa1-antitripsina, malignitet, multi-sistemske bolesti. Tolerancija napora je određena korišćenjem „shuttle walk” testa (SWT), pacijenti koji nisu mogli preći distancu od 150m nisu operisani.

Svi pacijenti su prošli preoperativnu plućnu rehabilitaciju. Rehabilitacija se sprovedena kroz dvonedeljni ambulantni rehabilitacioni program.

Smatrali smo da jednostrana redukciona pneumoplastika može proizvesti određeni funkcionalni napredak koji je uporediv sa dvostranim tretmanom. Hipotetizirali smo i da će sekvencijalna operacija dovesti do značajnih kumulativnih koristi i poboljšanja pacijentove spirometrije, dispneje i zdravstvenog stanja. Verovali smo da jednostrana redukciona pneumoplastika može uticati na funkciju i u neoperativnom pluću kao rezultat međuzavisnosti između hemitoraksa.

Svi pacijenti su morali imati anatomski područja pogodna za hiruršku resekciju na osnovu učinjenog CT –a i ventilaciono/perfuzione scintigrafije. Na osnovu analize ovih nalaza utvrđena je ugroženija strana pluća i određen je redosled primene operativne procedure u odnosu na stranu.

Kod svih pacijenata naš operativni pristup bio je jednostranom torakotomijom, minimalnim anteriornim rezom i pristupom kroz V-i i.c. prostor. Primenom jednostrane ventilacije pluća, na suprotnoj strani su učinjene višestruke ekstra-anatomske klinaste resekcije emfizemski razorenih područja pluća.

Mesta resekcije su izabrana na osnovu preoperativnih morfoloških obrada i na osnovu intraoperativnog nalaza (apikalni segment gornjeg reznja i apikalni segment donjeg reznja). Resekcija je učinjena lineranim staplerom (GIA stapler) uz poštovanje postavljenog cilja LVRS-a i uklanjanja 20-30% volumena pluća, mada se resektovani volumen ne može kvantifikovati i naučno proceniti tokom operacije. Radi smanjivanja postoperativnog rezidualnog pleuralnog prostora i obezbeđivanja mehaničkih šavova, linija resekcije je prelivena hirurškim fibrinskim lepkom, učinjena je abrazija pleure i oslobođen je donji plućni ligament. Ekstubacija je učinjena u operacionoj sali na kraju operacije.

Od ukupnog broja operisanih pacijenata najveći broj procedura je učinjen na desnoj strani (56.1%) koja je procenjena kao ugroženija strana.

Kod primene jednostrane LVRS, u statistički značajno većem broju slučajeva primenjena je hirurška procedura na desnom pluću (20 prema 11 slučajeva, ili 64.5% prema 35.5%. p=0.001).

Kod bulektomije i sekvencijalne obostrane LVRS primena operativnog zahvata na desnoj ili levoj strani bila je slična, odnosno, bez značajne razlike (p=0.646).

Komplikacije se mogu javiti u toku operacije i postoperativno. U preko 90% slučajeva sama hirurška procedura protiče bez komplikacija. Neke od većih pulmonalnih komplikacija zahtevaju reintubaciju, traheostomiju ili ventilatornu podršku više od dva dana.

Glavna postoperativna komplikacija u preko 60% pacijenata je curenje vazduha. Većina curenja će se spontano zaustaviti u roku od 7-14 dana nakon operacije, kada postoje duže mogu biti uzrok pojave pneumonije u prvih 30 dana od operacije. Ukoliko postoje veća curenja trebalo

bi razmotriti ponovnu operaciju. Neke od kardiovaskularnih komplikacija su prolazne aritmije, infarkt miokarda ili plućna embolija.¹⁹⁵

U našoj analizi nije bilo intraoperativnih komplikacija, svi pacijenti su ekstubirani u operacionoj sali a reoperacije su bile redak događaj, dve reoperacije (3,4%) zbog postoperativnog krvarenja.

Srčana aritmija se javila u grupi bulektomija kod 26,3% pacijenata dok se u grupi LVRS kretala od 37,5% do 51,6%

Posmatrajući na ukupni broj primenjenih procedura Pneumonija se javljala veoma retko (8,6%), atelektaza (10,3%), empijem (1,7%) Subkutani emfizem se kao postoperativna komplikacija javila u 22,4% slučajeva, analizom u svim grupama od 15,8% do 25,8% ali bez značajnih razlika u raspodeli između grupa. Nije bilo reintubacija i postoperativnih mehaničkih ventilacija.

Jedna od najučestalijih komplikacija je vazdušno curenje duže od sedam dana (air leakage >7 dana), kod LVRS 62,5%-67,7 %, dok je u grupi bulektomija 36,8%.

Drenovi su napušteni 9-12 postoperativnog dana dok je prosečna hospitalizacija bila od 10-13 dana i bez značajne razlike u grupama.

Osim ozbiljnih emfizematskih promena, kod patohistoloških pregleda otkriveno je i nekoliko uzgrednih nalaza. Uzgredni PH nalaz je bio u 6,9% slučajeva tj. kod 4 pacijenta: Intersticijalna pneumonija kod 2 pacijenta, Aspergillus kod jednog i AdenoCa pluća kod jednog pacijenta.

Pacijente koji su izabrani kao kandidati za LVRS treba pažljivo proceniti na mogući rak pluća sa stopom otkrivanja 1–4%.¹⁹⁶¹⁹⁷ U našoj studiji, koegzistirajući karcinom pluća otkriven je kod jednog pacijenata (1,72%).

Treba imati na umu da je LVRS još uvek izazovan postupak sa ranom operativnom smrtnošću do 10%¹⁹⁸¹⁹⁹ Perioperativni mortalitet u centrima, koji imaju iskustva u izboru i operaciji pacijenata sa emfizemom, je nizak (2-7%), procenat je sličan i u NETT studiji, nakon što su isključeni pacijenti iz podgrupe visokog rizika. U grupi bolesnika sa emfizemom koji je prevladava u gornjim režnjevima, ili emfizemom koji prevladava van gornjeg režnja i niskim stepenom osnovnih vežbi, stopa smrtnosti do 30 dana bila je 2,2%, a smrtnost do 90 dana 5, 2%. Što pokazuje opštu prednost preživljavanja za LVRS grupu u poređenju sa medikalnom grupom.²⁰⁰

U našim analiziranim grupama nije bilo mortaliteta u neposrednom postoperativnom periodu.

Ključno je isključiti iz LVRS-a pacijente sa vrlo niskom funkcionalnom rezervom, poput difuzionog kapaciteta ispod 20% od predviđenog ili sa plućnom hipertenzijom i ekstremnim parenhimskim razaranjem (vanishing lung) na CT-u. Uz to, treba uzeti u obzir i ko-faktore koji mogu potencijalno ometati glatki postoperativni tok, kao što su prethodne rekurentne infekcije, opsežni ožiljci pluća ili prethodna operacija.

Obzirom da sama operacija ne može zaustaviti prirodni tok bolesti, očigledno će doći do postepenog propadanja preostalog emfizematoznog pluća. Uglavnom se smatra da ovo pogoršanje počinje približno 6 meseci nakon LVRS-a.²⁰¹

Vreme operacije na kontra-lateralnoj strani određeno je kombinacijom faktora kao što su oporavak pacijenata posle inicijalne hirurgije, poboljšanja nakon perioda intenzivne rehabilitacije i želja pacijenta za dodatnom operacijom.

U našoj analizi osam pacijenata je imalo odloženu operaciju kontra-lateralnog pluća u periodu od 6-12 meseci sa srednjem intervalom od 8 meseci.

U analizi parametara intraoperativnih i postoperativnih komplikacija nakon sekvencijalne operacije nije bilo značajnih razlika u odnosu na prvu operaciju. Mortalitet nije bilo.

Prosečno vreme napuštanja drenova je bio 11.2 dan (6-21) a prosečna dužina hospitalizacije 12,4 dana (7-21) što se nije značajno razlikovalo u odnosu na prvu operaciju.

LVRS značajno poboljšava rad pluća i kvalitet života, uz najbolje rezultate 3-6 meseci postoperativno. Poboljšanje može trajati do 5 godina postoperativno, zavisno od tipa morfološkog emfizema.²⁰² Ovi autori su prikazali da šest meseci nakon operacije FEV1 se povećao kod 94% pacijenata sa prosečnom promenom od 54%. 5 godina postoperativno 53% pacijenata još uvek ima porast u odnosu na preoperativni nalaz. Poboljšanje FEV1 > 200ml kod 88% pacijenata je posle 6 meseci, odnosno kod 8% nakon 5 godina. Šest meseci i godinu dana nakon operacije TLC, RV, je smanjen 30%, a 90% pacijenata je pokazalo poboljšanje u odnosu RV/TLC. 5 godina postoperativno, 79% pacijenata još uvek pokazuje poboljšanje.²⁰³²⁰⁴

U našoj analizi, nakon operacije, pacijenti su ambulantno praćeni nakon 6, 12 i 24 meseci. Podvrgnuti su spirometriji, ispitivanju volumena pluća, prenosu gasova, ispitivanja u pogledu njihove percepcije dispneje (MRC dispneja indeks) i kvaliteta života u različitim vremenskim intervalima.

Šest meseci nakon LVRS-a došlo je do značajnog poboljšanja disajnih parametara u svakoj grupi. FVC, FEV1, FEV1/FVC, 6MWT su u proseku statistički značajno viših vrednosti u odnosu na početnu prosečnu vrednost, dok su TLC, RV, RV/TLC statistički značajno nižih vrednosti. Funkcija pluća dostiže maksimalne vrednosti 6 meseci nakon operacije, ali tada sa vremenom opada.

Prosečno povećanje FVC nakon 6 meseci po tipu operacije je bilo (bulec. 360mL/ jednostrana LVRS 470mL/ sekvenc. bill LVRS 500mL), nakon 12 meseci FVC u svim grupama opada, sa prosečnim padom od 60 do 70mL. 24 meseca nakon operacije prosečno povećanje FVC po grupama u odnosu na početnu vrednost je (220mL/320mL/410mL), sa prosečnim padom vrednosti po grupama za godinu dana je 80mL/80mL/130mL.

Nakon 6 meseci od operacije prosečan FVC u L značajno je niži kod obostrane sekvencijalne LVRS u odnosu na bulektomiju i jednostranu LVRS (3.73 prema 4.11).

Nakon 12 meseci od operacije prosečan FVC je značajno viši kod pacijenata operisanih obostranom LVRS (93.13% ili 3.77 L) u odnosu na jednostranu LVRS (87.19% ili 4.04 L) i bulektomiju (86.89% ili 4.05 L). Prosečna vrednost ovog parametra u grupi bulektomije ne razlikuje se značajno u odnosu na prosek u grupi jednostrane LVRS.

Nakon 24 meseca od operacije prosečan FVC je značajno viši kod pacijenata operisanih obostranom LVRS (84.88% ili 3.64 L, pad u odnosu na 6. mesec 0.09 L a u odnosu na 12. mesec 0.13 L) u odnosu na jednostranu LVRS (80.00% ili 3.96 L, pad u odnosu na 6. mesec 0.15 L a u odnosu na 12. mesec 0.08 L) i bulektomiju (79.32% ili 3.97 L, pad u odnosu na 6. mesec 0.14 L a u odnosu na 12. mesec 0.08 L). Prosečna vrednost ovog parametra u grupi bulektomije ne razlikuje se značajno u odnosu na prosek u grupi jednostrane LVRS.

Prosečno smanjenje FVC-a u 12. mesecu u odnosu na 6. mesec. kod bulektomije i kod jednostrane LVRS, nije statistički značajno (60 i 70 mL). Kada se uporede proseci promene (smanjenje) nakon 24 meseca od operacije u odnosu na prosek promene u 12. i 6. mesecu, smanjenje je značajno, kako u grupi bulektomije tako i u grupi jednostrane LVRS (p=0.001). U 24. mesecu, u odnosu na 12.mesec kod bulektomije (sa 0.30 L na 0.22 L, p=0.017), a takođe i u

odnosu na 6 mesec, sa 0.36 L na 0.22 L $p < 0.001$) i jednostrane LVRS (24 u odnosu na 12 mesec 0.40 L na 0.32 L i u odnosu na 6 mesec 0.47 L na 0.32 L $p < 0.001$).

Značajno je prosečno povećanje FVC-a, nakon 12. mesecu u odnosu na 6. mesec u grupi sa primenjenom obostranom LVRS (sa prosečnih 0.50 L na 0.54 L $p = 0.020$), a takođe je značajno i prosečno smanjenje ,u ovoj grupi, nakon 24 meseca u odnosu na prosek promene u 12.mesecu (sa 0.54 L na 0.41 L $p < 0.001$).

Maksimalne vrednosti FEV1 su primećene do 6 meseci nakon operacije, sa padom prema preoperativnim nivoima tokom sledećih godina. FEV1 je porastao sa 27 na 45% predviđenih vrednosti kod unilateralnih LVRS. Više postoperativne vrednosti FEV1 (57% vs 45%), pokazali su pacijenti sa bilateralnom resekcijom u odnosu na unilateralne.³⁴

Gelb i sar. prikazali su poboljšanje FEV1 > 200ml kod 88% pacijenata 6 meseci nakon operacije, koji se održao kod 8% pacijenata i nakon 5 godina.³⁴ Više autora prikazuje povećanje FEV1 za više od 200 ml kod 56% pacijenata koji su imali operaciju, a dve godine je zadržan kod više od 30% pacijenata.^{30 31 32}

U našoj analizi kada se u odnosu na početnu vrednost, 6 meseci nakon operacije posmatra prosečno povećanje FEV1 po grupama, ono je (340 mL/350mL/610mL), nakon 12 meseci FEV1 (290 mL/310mL/790mL), 24 meseca nakon operacije FEV1 (210mL/230mL/550mL).

Nakon 12 meseci prosečan FEV1 je značajno viši kod pacijenata operisanih obostranom LVRS (90.5 ili 2.69 L, dok je nakon 6 meseci bio 2.51 L) u odnosu na jednostranu LVRS (80.03 ili 2.38 L, nakon 6 meseci bio je 2.42 L) i bulektomiju (80.68 ili 2.50 L, nakon 6 meseci bio je 2.55 L). Prosečna vrednost ovog parametra u grupi bulektomije značajno je viša u odnosu na prosek u grupi jednostrane LVRS (2.50 L prema 2.38 L).

Nakon 24 meseca prosečan FEV1 u procentima je značajno niži kod pacijenata operisanih jednostranom LVRS (73.58%) u odnosu na ostale dve grupe, dok se grupa bulektomije (76.42%) značajno ne razlikuje od obostrane LVRS (77.38%).

Najniži prosek FEV1 je kod jednostrane LVRS (2.30 L, što je pad u odnosu na 6. meseci od 0.12 L, a u odnosu na 12. meseci 0.08 L, prema 2.42 L kod bulektomije, što je pad u odnosu na 6. meseci 0.13 L i u odnosu na 12 meseci 0.08 L, i 2.45 L kod obostrane LVRS, što je pad u odnosu na 6. meseci 0.06 L i u odnosu na 12 meseci 0.24 L).

Posmatrano po prosečnim vrednostima izraženim u L ili mL, nakon bulektomije, pad FEV1 je značajan u 24. mesecu u odnosu na 6. mesec, nakon operacije (sa 2,55L, $p = 0.011$ na 2,42 L, ili 130 mL, $p = 0.002$) a u odnosu na 12 mesec za (80mL $p = 0.051$). Prosek promene ovog parametara se takođe značajno ne razlikuje između 6. i 12. meseca. (50 mL $p = 0.690$).

Nakon primene jednostrane LVRS, prosečan porast FEV1, u 6. mesecu u odnosu na početnu vrednost (350mL), nije statistički značajno veći u odnosu na pad ovog proseka u 12. mesecu (310mL ili za 40 mL, $p = 0.473$). Prosečno odstupanje od početne vrednosti, nakon 24 meseca od ove operacije (230mL) je statistički značajno manje u odnosu na prosek nakon 12 (310 mL). i prosek nakon 6. meseci (350 mL $p < 0.001$). Izraženo u litrima ili mililitrima. prosečan pad FEV1, koji je konstantan od 6. do 24. meseca, značajan je u svim kontrolnim mesecima (sa 350mL preko 310mL do 230mL) ili (40 + 80 = 120ml).

Prosek odstupanja FEV1 od početne vrednosti u 6 mesecu, značajno se povećava i u 12 mesecu, nakon obostrane LVRS. ($p = 0.008$). Nakon 24 meseca od operacije prosečno odstupanje se značajno smanjuje u odnosu na prosek u 12. mesecu, ali nema značajne razlike u odnosu na prosek u 6 mesecu od ove operacije ($p = 0.262$).

Nakon primene obostrane LVRS prosečno odstupanje FEV1 od početne vrednosti nakon operacije, veće je u svim terminima od proseka nakon bulektomije i jednostrane LVRS. Prosek odstupanja FEV1 od početne vrednosti, izraženo u litrima, se od početne vrednosti u 6 mesecu

(0.61L ili 610ml), povećava nakon 12 meseci (0.79L ili 790mL), ali ne značajno, već blizu statističke značajnosti $p=0.054>0.05$., Nakon 24 meseca od operacije prosečno odstupanje se značajno smanjuje (0.55L, ili za 240mL $p=0.007$) u odnosu na prosek u 12. mesecu, ali nema značajne razlike u odnosu na prosek u 6 mesecu od ove operacije.

U 12 meseci, promene u bilateralnoj grupi više nisu bile značajne, dok su promene u jednostranoj grupi još uvek značajno poboljšane. Pad FEV1 tokom prve postoperativne godine bio je značajan u bilateralnoj grupi (240 ml/g), ali nije bio značajan u grupi bulektomije i jednostranoj grupi (80 ml/g), što je sličan trend kao i u analiziranim radovima.^{31 32 33 34}

Prosečan FEV1/FVC je značajno viši kod pacijenata operisanih obostranom LVRS (85.13) u odnosu na jednostranu LVRS (77.39) i bulektomiju (80.42). Prosečna vrednost ovog parametra u grupi bulektomije ne razlikuje se značajno u odnosu na prosek u grupi jednostrane LVRS.

Odnos parametara FEV1/FVC, ima porast prosečnog odstupanja od početne vrednosti, nakon 12. meseci u odnosu na 6. mesec kod obostrane LVRS ali nije i statistički značajan (19.63 prema 16.00, $p=0.134$).

Statistički značajan pad prosečnog odstupanja FEV1/FVC kod obostrane LVRS dešava se nakon 24 meseca od operacije u odnosu na prosek u 12. mesecu (13.50 prema 19.63, $p=0.025$).

Ostala prosečna odstupanja FEV1/FVC u okviru ove i preostale dve operativne procedure, u svim kontrolnim terminima nakon operacija, ne pokazuju značajne razlike.

Hirurško uklanjanje hiperinflamiranog i emfizematoznog plućnog tkiva indukuje mehaničko istežanje preostalog pluća. Smatra se da će nepromenjeni zid grudnog koša koji deluje na manjim plućima delimično obnoviti elasticitet, uz značajno smanjenje TLC, RV i odnos RV/TLC do 24 meseca, odnosno dve godine, nakon LVRS uz maksimalni dobitak kod kandidata sa najvišom RV/TLC.²⁰⁵

U našoj analizi nakon 6 meseci od primene bilo kog hirurškog zahvata, statistički značajno niže vrednosti u odnosu na početnu - prosečnu vrednost imali su TLC (740mL/700mL/800mL), RV (500mL/520mL/870mL), RV/TLC (0.17/0.25/0.21) i ostaje delimično snižen i 24 meseci nakon operacije.

Prosečan TLC, RV i RV/TLC u procentima su značajno niži kod pacijenata operisanih obostranom LVRS. Kod obostrane LVRS, niže vrednosti u odnosu na bulektomiju i jednostranu LVRS, su prisutne u svim terminima, a najniže u 12. mesecu u odnosu na 6. mesec. Međutim, dokazuje se da ovaj pad nije i statistički značajan ($p=0.065$).

Kod obostrane LVRS statistički značajan porast prosečnog TLC, RV i RV/TLC dešava se nakon 24 meseca od operacije u odnosu na prosek u 12. mesecu ($p=0.008$). Ostala prosečna odstupanja TLC u okviru ove i preostale dve operativne procedure, u svim kontrolnim terminima nakon operacija, ne pokazuju značajne razlike.

Konstantan porast prosečnog odstupanja TLC, RV, RV/TLC u odnosu na početnu vrednost nije statistički značajan u terminima provere (u 6., 12. i 24. mesecu). Prosečna promena u odnosu na početnu vrednost parametara negativnog je predznaka što znači da je u svim terminima kontrole ovaj odnos parametara bio niži od početnog-pre operacije.

Većina dostupnih podataka opisuje poboljšanje u kapacitetu vežbi, kao što je uspešan 6 minutni hod na udaljenost kod operisanih bolesnika. Udaljenost 6 minutnog hoda znatno se povećavala u godini operacije i do 24 meseca nakon LVRS-a, a vrednosti se vraćaju blizu početnih vrednosti nakon srednjeg perioda od 36 meseca. NETT istražitelji su primetili da su hirurški pacijenti, za razliku od medikalnih pacijenata, imali više koristi i tokom dugoročnog praćenja.²⁰⁶

U našem istraživanju prosečna promena parametra 6MWT (porast u odnosu na početnu vrednost), nakon primene bulektomije, jednostrane i obostrane LVRS je slična, odnosno nema

značajne razlike, 6 meseci od operacije (47,79m/64,19m/75,12m) 12 meseci (49,42m/60,42m/76,88m) i 24 meseca (42,26m/48,61m/43,50m).

Medjutim, kretanje vrednosti prosečnog 6MWT značajno se razlikuje između svih upoređivanih grupa po tipu operacije. Najviša prosečna vrednost ovog parametra je nakon bulektomije: 443.16m (nakon 12. meseca usledio je prosečan porast od 1.63m a zatim pad u 24. mesecu od 7.16m), zatim u grupi primenjene jednostrane LVRS: 431.06m (nakon 12. meseca usledio je prosečan pad od 3.77m a zatim dalji pad u 24. mesecu od 11.81m), a najniža nakon obostrane LVRS:427.63m (nakon 12. meseca usledio je prosečan porast od 1.75m a zatim pad u 24. mesecu od 33.38m). Kao što se prikazuje u našoj analizi najviši porast od 76,88 m je kod obostrane LVRS ali i najveći pad od 33,8 m u periodu merenja između 12 i 24 meseca.

Najveći broj pacijenata (94.7% slučajeva) kod primenjene bulektomije je pre početka operacije i nakon 24 meseca od operacije(100%), u 6 minutnom hodu prelazilo ≥ 350 m. Kod jednostrane LVRS 54.8% ispitanika prelazi ≥ 350 m a 24 meseca od operacije u ovoj grupi svi ispitanici su prelazili ≥ 350 m. U grupi obostrane LVRS 62.6% pacijenata prelazi 250-349 m a nakon 24 meseca od operacije u ovoj grupi svi ispitanici su prelazili ≥ 350 m, što su značajne razlike u odnosu na početna merenja.($p < 0.001$).

Kao što se vidi iz navedenih podataka 6 minutnog hoda, pacijenti su imali korist od operacije koja se sa postepenim padom održala iznad početnih vrednosti i 24 meseci od operacije, pri čemu je najviši porast u grupi obostrane LVRS ali i sa najvišim jednogodišnjim padom vrednosti u odnosu na druge dve analizirane grupe.

Prosečni BMI je jedini parameter koji se nije značajno promenio u periodu od 6 meseci nakon bilo koje od upoređivanih operacija. Nakon 12 i 24 meseca, značajno se povećao u grupi operisanih bulektomijom (sa 23.93 na 25.47) i jednostranom LVRS (sa 24.26 na 25.57), ali nije se značajno promenio u odnosu na početnu vrednost kod obostrane LVRS (19.94 prema 20.80, $p=0.085$)

Većina prosečnih promena u odnosu na početnu vrednost BMI ima trend porasta koja je značajna u poređenju proseka promene u 6. i 24. mesecu.

Prema stepenu uhranjenosti raspodela pacijenata u vremenskom periodu neposredno pre operacije i dve godine nakon operacije, u okviru bulektomije, primetno je neznatno povećanje broja pacijenata sa prekomernom telesnom masom (63.2%). U okviru jednostrane LVRS prisutno je takođe i neznatno povećanje BMI i pojava slučajeva gojaznosti u malom broju slučajeva. Kod obostrane LVRS najveći broj je imao BMI koji se definiše kao pothranjenost (≤ 18.5) i normalna uhranjenost (25% do 37.5% pacijenata, $p > 0.05$). Najveći broj pacijenata je nakon 24 meseca od operacije bio normalne uhranjenosti (87.5% prema 12.5%, $p=0.003$).

Jedna od glavnih karakteristika emfizema je stepen naduvanosti pluća koji smanjuje kontrakciju dijafragme. LVRS smanjuje srednji prečnik grudnog koša, kupola dijafragme se pomera prema gore i povećava površinu mišićne podloge koja je postavljena u grudni koš. Ovaj postupak poboljšava njenu sposobnost da se kontrahuje a plućna funkcija i mišićna funkcija se poboljšavaju. Dolazi do jačanja i efikasnosti udisajnih mišića, smanjenja dinamičke hiperinflacije i boljeg rada srca. Korisni efekat na hiperinflaciju ostao je statistički značajan tokom dve godine

207208

U našoj analizi merenja RTG – nivo dijafragme (i.c. prostor) ima statistički značajno niže vrednosti (približno oko 2,00 i.c. prostora) nakon primene bilo koje hirurške procedure. Nalaz se održao u svim terminima merenja 24 meseca nakon operacije bez statistički značajnih razlika po grupama.

LVRS kod 88% pacijenata značajno poboljšava dispneju tokom 6 meseci postoperativno a 5 godina nakon operacije, samo 15%-20% pacijenata prijavljuje lošiji rezultat.Znatno je manje

pacijenata sa značajnom dispnejom koji su bili podvrgnuti bilateralnoj operaciji u poređenju sa jednostranom (11% prema 44%).²⁰⁹

Naša analiza je pokazala da nakon učinjene operacije postoji statistički značajan pad dispneje u svim grupama 6. meseci nakon operacije. Prosečan skor dispneje značajno je niži u grupi bulektomije (0.53) u odnosu na jednostranu LVRS (1.00) i obostranu LVRS (1.00). Prosečna vrednost skora dispneje se ne razlikuje značajno između jednostrane i obostrane LVRS. Nije bilo značajne razlike u proseku promene u svim terminima merenja nakon operacije.

Pre primene bulektomije, značajan broj pacijenata (94.7%) je imao dispneju od 2 poena po primenjenoj skali. Nakon primene bulektomije, došlo je do poboljšanja, tako da je u svim terminima kontrole dve godine nakon operacije 47.4% pacijenata nije imalo dispneju, a nešto veći broj, koji nije i statistički značajno veći (52.6% slučajeva, $p=0.819$) imao je 1 poen ($p<0.001$).

U grupi LVRS kod jednostrane je 93,5 % pacijenata bilo sa stepenom 2 a 6,5 % stepena 3, nakon 24 meseca 96,8 % imalo je stepen dispneje 1 a 3,2 % je bez osećaja dispneje. U grupi obostranih 62,5 % sa stepenom 2 i 37,5% sa stepenom 3 a nakon 24 meseca kod svih pacijenata je stepen dispneje 1 što je statistički značajno manje u odnosu na početne vrednosti.

Kada govorimo o nezavisnosti od terapije steroidima u objavljenim radovima dnevna steroidna administracija bi mogla da se izbegne kod 85% pacijenata sa bilateralnom LVRS nasuprot 56% pacijenata sa jednostranom LVRS.²¹⁰

Pre primene bulektomije 42.1% naših pacijenata je primalo dnevnu terapiju steroidima. U svim kontrolnim terminima do 24 meseca nakon operacije, sa visoko značajnom učestalošću (89.5% do 100% slučajeva, $p<0.001$), naši pacijenti nisu koristili terapiju. Kod primene jednostrane i obostrane LVRS, raspodela terapije steroidima je slična. Pre operativnog zahvata, statistički značajna većina kod jednostrane LVRS (80.6%, $p<0.001$) i obostrane LVRS (87.5%, $p=0.003$), primala je dnevnu terapiju steroidima. Nakon 24 meseca od jednostrane LVRS, 58.1% pacijenata nisu uzimali terapiju dok je u grupi operisanih obostranom LVRS, značajna većina pacijenata bez terapije steroidima (87.5%, $p=0.003$).

Funkcija desnog i levog ventrikula može biti oslabljena kod pacijenata sa uznapredovalim emfizemom zbog smanjenih krajnjih dijastolnih volumena. U NETT-ovoj analizi o plućnim hemodinamskim promenama u mirovanju, kao i analize Criner i sar.²¹¹ i Kessler i sar.²¹² utvrđeno je da plućna hemodinamika u mirovanju ostaje nepromenjena i plućna hipertenzija se ne pogoršava nakon ove vrste operacije.²¹³

Blagotvorni efekti LVRS na razmenu gasa pripisani su poboljšanom regionalnom protoku a promene u arterijskim gasovima su se kretale od značajnih poboljšanja u PaO₂ i smanjenju PaCO₂ pa do skromnih promena.

Neki istraživači²¹⁴²¹⁵ otkrili su da LVRS može povećati arterijski pritisak kiseonika (PaO₂) u značajnom delu ali u većini analiza, poboljšanja u razmeni gasova, naročito u arterijskoj oksigenaciji, su samo minimalna i verovatno nisu klinički relevantna kod većine pacijenata i više od 2 godine nakon operacije.²¹⁶²¹⁷

U našoj analizi nisu pronađene značajne razlike u analiziranim grupama između preoperativnih i postoperativnih vrednosti u vezi sa DLCO, PaO₂, PaCO₂ i kardiocirkulatornom funkcijom.

Studije o kvalitetu života pokazuju poboljšanje različitih analiziranih parametara a sama operacija dovodi do fizičkog poboljšanja i poboljšanja psihološkog aspekta i vitalnosti.²¹⁸²¹⁹ Leierson i sar. su primetili da je poboljšanje kvaliteta života povezano sa povećanom iskorišćenošću kiseonika i smanjenom upotrebom kortikosteroida.²²⁰

Nakon 24 meseca od hirurške intervencije bulektomije, 63,2% naših pacijenata su se izjasnili, da im je kvalitet života mnogo bolji ($p=0.251$). Kada je u pitanju primena jednostrane LVRS, nakon 24. meseca 61.3% pacijenata je izjavilo da im je kvalitet života bolji ali to nije značajna većina u odnosu na broj onih koji su smatrali da je kvalitet života mnogo bolji (38.7%, $p=0.209$). Nakon primene obostrane LVRS, najveći broj pacijenata se izjasnio da im je kvalitet života bolji (75%), ili mnogo bolji (25%, $p=0.046$) što je značajno više u odnosu na one koji su se izjasnili da nema promene u kvalitetu života.

Rezultati merenja zdravstvenog statusa su jasno pokazali poboljšanje u zdravstvenom stanju kod pacijenata lečenih hirurški u poređenju sa pacijentima koji su podvrgnuti samo medikalnoj terapiji. Poboljšanja zdravstvenog stanja nakon LVRS-a nisu u korelaciji sa promenama plućne funkcije, već su usko povezana sa smanjenim potrebama za lečenjem, smanjenom upotrebom steroida, kao i fizičkim i socijalnim funkcionisanjem.

Kao faktor rizika koji može da utiče na pozitivan ishod operativnog lečenja uzeli smo granicu ≥ 55 godina, razmišljajući da bi starije osobe mogle imati manje uspeha u zahtevnim programima LVRS-a.

Posmatrajući analizirane parametre najveći broj značajnih razlika u odnosu na starosnu dob pokazuje se u grupi bulektomije. Značajno je veća prosečna vrednost FVC i FEV1, RV/TLC, dispneja a značajno manja prosečna 6MWT, QOL, u starijoj životnoj dobi kod bulektomije. U grupi operisanih jednostranom LVRS prosečne vrednosti RV/TLC, 6MWT i BMI značajno su veće u životnoj dobi do 55 godina. U grupi operisanih obostranom LVRS jedino je značajno veća prosečna vrednost BMI u životnoj dobi do 55 godina.

Utvrđene razlike su prilično u suprotnosti sa našim očekivanjima i razmišljanjima, i jasno ukazuju da se osobe starije od 55 godina verovatno više trude i bolje saraduju u programima LVRS-a i rehabilitacije.

6. ZAKLJUČCI

- U našem ispitivanom uzorku pacijenata preovlađivao je muški pol (72,4% prema 27,6%). Najmanja prosečna starosna dob pacijenata bila je 47 godina u grupi bulektomije, dok između starosne dobi u grupama sa LVRS, nema značajne razlike u prosečnoj starosnoj dobi (56 prema 53 godina).
- Ispitanici sa primenjenom bulektomijom u najvećem broju slučajeva su bili pušači, dok su kod primene jednostrane i obostrane LVRS najčešće bili bivši pušači.
- Kod primene jednostrane LVRS, u značajno većem broju slučajeva primenjen je hirurški zahvat na desnom plućnom krilu, dok kod primene bulektomije i obostrane LVRS primena operativnog zahvata na desnoj ili levoj strani bila je slična.
- Intraoperativne i postoperativne komplikacije, izuzetno su redak događaj, u istraživanom uzorku pacijenata, bez obzira na tip primenjene operacije.
- Mortaliteta postoperativnog i u periodu praćenja od 24 meseca nakon operacije nije bilo.
- Prosečne preoperativne vrednosti parametara, u odnosu na postoperativne, u najvećem broju se značajno razlikuju (poboljšavaju) nakon 6,12 i 24 meseci od operacije, sem prosečnog BMI, koji nije različit u svim grupama tipa operacije.
- Prosečne promene FVC u odnosu na početnu vrednost pokazuju konstantan pad u kontrolnim terminima kod jednostrane LVRS tako da je nakon 24 meseca značajan (210ml) i u odnosu na 12 i 6 mesec.
- Prosečne promene FEV1 u odnosu na početnu vrednost pokazuju sličan trend između bulektomije i jednostrane LVRS, dok se kod obostrane LVRS, nakon značajnog povećanja u 12 mesecu, u 24 mesecu ne razlikuje značajno u odnosu na prosečnu promenu u 6. mesecu.
- Procentualna promena u odnosu na početnu vrednost parametra FEV1/FVC, pokazuje sličan trend između bulektomije i jednostrane LVRS, dok se kod obostrane LVRS, nakon značajnog povećanja u 12 mesecu, u 24 mesecu ne razlikuje značajno u odnosu na prosečnu promenu u 6. mesecu.
- Prosečne promene parametra RV, izražene u L i mL, kao i promene u procentualnom odstupanju od početnih vrednosti, pokazuju sličnost u trendovima bulektomije i jednostrane LVRS. Kod obostrane LVRS su prosečna odstupanja RV značajno niža u odnosu na bulektomiju i jednostranu LVRS, bez značajne promene od termina do termina merenja
- Parametar TLC, ima pad prosečnog odstupanja od početne vrednosti a kod obostrane LVRS, niže vrednosti u odnosu na bulektomiju i jednostranu LVRS, su prisutne u svim terminima, a najniže u 12. mesecu u odnosu na 6. mesec.
- Kod obostrane LVRS su prosečna odstupanja RV značajno niža u odnosu na bulektomiju i jednostranu LVRS, bez značajne promene od termina do termina merenja.
- Prosečna promena parametra 6MWT (porast u odnosu na početnu vrednost), nakon primene bulektomije, jednostrane i obostrane LVRS je slična. Nakon 6, 12 i 24 meseca od operacije i u grupi jednostrane i obostrane LVRS svi ispitanici su prelazili ≥ 350 m, što je značajna razlika (poboljšanje) u odnosu na početno merenje.
- Nakon primene bilo koje hirurške procedure u cilju lečenja emfizema pluća, bilo je značajne razlike u proseku promene u odnosu na početnu vrednost skora dispneje, poređenjem u svim terminima merenja nakon operacije. Step en dispneje se u svim

grupama po tipu operacije značajno povećavao u kontrolnim terminima, u odnosu na početno merenje.

- Raspodele pacijenata u vremenskom periodu neposredno pre operacije i u vremenskim periodu nakon operacije, u okviru bulektomije i jednostrane LVRS su slične, sa blagim povećanjem indeksa i broja gojaznih. Kod pacijenata sa obostranom LVRS nakon 6. i 12. meseca BMI se najčešće definisao kao pothranjenost, da bi nakon 24 meseca najveći broj bio u statusu normalne uhranjenosti.
- Nakon 24 meseca od operacije bulektomije i obostrane LVRS značajan broj pacijenata nije primao terapiju steroidima, dok kod jednostrane LVRS nije bilo razlike u broju pacijenata koji su primali i koji nisu primali terapiju steroidima.
- Nakon hirurške intervencije bulektomije, u terminima kontrola (6, 12, 24 meseci) nije bilo značajne razlike u izjašnjavanju pacijenata o kvalitetu života, bolji ili mnogo bolji.
- Nakon hirurške intervencije jednostrane LVRS, najveći broj pacijenata je izjavio da im je kvalitet života bolji, dok se nakon 12 i 24 meseca najveći broj pacijenata izjasnio da im je život bolji ili znatno bolji.
- Nakon hirurške intervencije obostrane LVRS, najveći broj pacijenata je izjavio da im je kvalitet života bolji ili da nema promene u kvalitetu života, dok se nakon 12 i 24 meseca znatna većina izjasnila da im je kvalitet života bolji.
- Tokom našeg dvogodišnjeg praćenja, bulektomija i jednostrani LVRS imali su rezultate uporedive kao i sekvencijalni bilateralni LVRS, obzirom na funkciju pluća, zdravstveno stanje, brži oporavak i smanjeni morbiditet. Naši rezultati sugerišu da se ciljevi mogu postići jednostranim LVRS-om tokom najmanje 2 godine i da je korisni efekat LVRS još uvek prisutan. Međutim, ovi podaci ne dostižu statistički značaj, verovatno zbog malog broja pacijenata.
- Stopa pada analiziranih vrednosti ubrzava nakon jedne godine pa se i predlaže da vreme sekvencijalne operacije bude u vreme maksimalnih poboljšanja (tj. otprilike u prvoj godini), da se pokuša usporiti pad objektivnih fizioloških parametara i subjektivnih zdravstvenih nalaza uz dugotrajnu korist.
- Naš protokol je da izvodimo LVRS na kontralateralnoj strani ako i kada pacijent želi i pod uslovom da su kriterijumi za izbor još uvek ispunjeni. Većina pacijenata bila je zadovoljna efektima jednostranog LVRS-a i nije im bila potrebna druga intervencija tokom perioda posmatranja. Ovo ukazuje da se palijativni cilj intervencije može postići i jednostranim pristupom.
- Kod nekih mlađih pacijenata LVRS može biti koristan kao most za transplantaciju; ili kao alternativa i konačni tretman kod starijih pacijenata koji inače nisu kandidati za transplantaciju.
- Uspešan LVRS ne menja prirodu bolesti ali ima potencijal da dovede pacijente do boljeg nutritivnog stanja, što posledično smanjuje rizike za kasniju transplantaciju. Obzirom na ograničenu dostupnost donora i visoku stopu smrtnosti na listi čekanja vrednost LVRS-a kao premoštajne terapije je šansa da se pacijent dovede u stabilnu formu, sve dok organ za proceduru transplantacije ne bude dostupan.
- Rezultati uspešnog programa LVRS ne zavise samo od dobre hirurške tehnike i postoperativne nege. Dobra selekcija i multi disciplinarni pristup za pacijente sa emfizemom su neprocenjivi i sastavni deo programa LVRS.

7. LITERATURA

¹ R. J. Halbert, J. L. Natoli, A. Gano, E. Badamgarav, A. S. Buist, and D. M. Mannino, "Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis," *European Respiratory Journal*, 2006, vol. 28,no.3,pp.523–532.

² "Terminology, definitions and classification of chronic pulmonary emphysema and related conditions, Ciba symposium," *Thorax*, 1959, vol.14, pp.286–299.

³ D. E. O'Donnell, M. Lam, and K. A. Webb, "Measurement of symptoms, lung hyperinflation, and endurance during exercise in chronic obstructive pulmonary disease," *The American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 1998, vol.158, no.5, pp. 1557–1565.

⁴ D. E. O'Donnell, S. M. Reville, and K. A. Webb, "Dynamic hyperinflation and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease," *The American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2001, vol.164, no.5, pp.770–777.

⁵ A. Jubran and M. J. Tobin, "Pathophysiologic basis of acute respiratory distress in patients who fail atrial of weaning from mechanical ventilation," *The American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 1997, vol.155, no.3, pp.906–915.

⁶ C. Casanova, C. Cote, J. P. de Torres et al., "Inspiratory-to- total lung capacity ratio predicts mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease," *The American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2005, vol.171, no.6, pp.591– 597.

⁷ Brantigan OC, Mueller E, Kress MB. A surgical approach to pulmonary emphysema. *Am Rev Respir Dis.*, 1959; 80:194–202.

⁸ Cooper JD, Trulock EP, Triantafillou AN et al. Bilateral pneumectomy (volume reduction) for chronic obstructive pulmonary disease (J). *Thorac Cardiovasc Surg.*, 1995; 109:106–119.

⁹ Pate P, Tenholder MF, Griffin JP, Eastridge CE, Weiman DS. Preoperative assessment of the high-risk patient for lung resection. *Ann Thorac Surg*, 1996; 61: 494-500.

¹⁰ Berrisford R, Brunelli A, Rocco G, Treasure T, Utley M. The European Thoracic Surgery database project: modelling the risk of in - hospital death following lung resection. *Eur J Cardio Thorac Surg*, 2005; 28: 306-311.

¹¹ National Emphysema Treatment Trial Reserch Group. Patients at high risk of death after lung-volume-reduction surgery. *N Engl J Med*, 2001; 345: 1075-1083.

¹² Thurnheer R, Bingisser R, Stammberger U, Muntwyler J, Zollinger A, Bloch EK, Weder W, Russi EW. Effect of lung volume reduction surgery on pulmonary hemodynamics in severe pulmonary emphysema. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*, 1998; 13: 253–258.

¹³ Giacomo TD, Rendina AE, Venuta F, Moretti M, Mercadante E, Mohsen I, Filice MJ, Coloni GF. Bullectomy is comparable to lung volume reduction in patients with end-stage emphysema. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*, 2002; 22: 357–362.

¹⁴ Hazelrigg RS , Boley MT, Grasch A, Shawgo T. Surgical strategy for lung volume reduction surgery. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery (Suppl. 1)*, 1999; 16: 57-60.

-
- ¹⁵ Oey IF, Waller DA, Bal S, Singh SJ, Spyt TJ, Morgan MDL. Lung volume reduction surgery – a comparison of the long term outcome of unilateral vs. bilateral approaches *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*, 2002; 22: 610–614.
- ¹⁶ Geisera T, Schwizera B, Krueger B, Guggera M, Hofa VI, Dusmet M, Fitting JM, Ris HB. Outcome after unilateral lung volume reduction surgery in patients with severe emphysema. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*, 2001; 20: 674–678.
- ¹⁷ Soon SY, Saidi G, Ong MLH, Syed A, Codispoti M, Walker WS. Sequential VATS lung volume reduction surgery: prolongation of benefits derived after the initial operation. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*, 2003; 24:149–153.
- ¹⁸ Pompeo E, Sergiacomi G, Nofroni I, Roscetti W, Simonetti G, Mineo TC. Morphologic grading of emphysema is useful in the selection of candidates for unilateral or bilateral reduction pneumoplasty. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*, 2000; 17: 680-686.
- ¹⁹ Fujimoto T, Teschler H, Hillejan L, Zaboura G, Stamatis G. Long-term results of lung volume reduction surgery. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*, 2002; 21: 483–488.
- ²⁰ Kostron A, Horn-Tutic M, Franzen D, Kestenholz P, Schneiter D, Opitz I. Repeated lung volume reduction surgery is successful in selected patients. *Eur J Cardiothorac Surg*; 2014;doi:10.1093/ejcts/ezu498.
- ²¹ René-Théophile-Marie-Hyacinthe Laennec. De l'auscultation médiate ou traité du diagnostic des maladies des puomons et du coeur fondé principalement sur ce nouveau moyen d'exploration. Paris: Brosson & Chaudé, 1819.
- ²² Zhao L, Peng L, Wu B, et al. Effects of dynamic hyperinflation on exercise capacity and quality of life in stable COPD patients. *Clin Respir J*, 2016; 10:579-88.
- ²³ Rossi A, Aisanov Z, Avdeev S, et al. Mechanisms, assessment and therapeutic implications of lung hyperinflation in COPD. *Respir Med*; 2015; 109:785-802.
- ²⁴ Deslauriers J. A perspective on the role of surgery in chronic obstructive lung disease. *Chest Surg Clin N Am.*, 1995; 5(4):575-602.
- ²⁵ Brantigan OC, Kress MB, Mueller EA. The surgical approach to pulmonary emphysema. *Diseases of the Chest*, 1961; 5:485-99.
- ²⁶ Delarue, NC, Woolf, CR, Sanders, DE, Pearson, FG, Henderson, RD, Cooper, JD et al. Surgical treatment for pulmonary emphysema. *Can J Surg.*, 1977; 20: 222–231.
- ²⁷ Even, P, Sors, H, Safran, D, Reynaud, P, Venet, A, and Debesse, B. Hemodynamique des bulles d'emphysème un nouveau syndrome: la tamponade cardiaque emphysémateuse. *Rev Fr Mal Respir.*, 1980; 8: 117–120.
- ²⁸ Dahan, M, Salerln, F, Berjaud, J, Renella Coll, J, and Gaillard, J. Intérêt de l'exploration hemodynamique dans les indications chirurgicales des emphysèmes. *Ann Chir.*, 1989; 43: 669–672.
- ²⁹ Crosa-Dorado, VL, Pomi, J, Pérez-Penco, EJ, and Carriquiry, G. Treatment of dyspnea in emphysema: pulmonary remodeling; hemo- and pneumostatic suturing of the emphysematous lung. *Res Surg.*, 1992; 4: 152–155.

-
- ³⁰Cooper, JD, Trulock, EP, Trlantaflillou, AN, Patterson, GA, Pohl, MS, Deloney, PA et al. Bilateral pneumectomy (volume reduction) for chronic obstructive pulmonary disease. *J Thorac Cardiovasc Surg.*, 1995; 109: 106–116.
- ³¹ Cooper JD. The History of Surgical Procedures for Emphysema. *Ann Thorac Surg* 1997; 63:312-9.
- ³² Criner GJ, Cordova FC, Furukawa S, et al. Prospective Randomized Trial Comparing Bilateral Lung Volume Reduction Surgery to Pulmonary Rehabilitation in Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 1999; 160:2018-27.
- ³³ Geddes D, Davies M, Koyama H, et al. Effect of lung- volume-reduction surgery in patients with severe emphysema. *N Engl J Med*, 2000; 343:239-45.
- ³⁴ Goldstein RS, Todd TR, Guyatt G, et al. Influence of lung volume reduction surgery (LVRS) on health related quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*, 2003; 58:405-10.
- ³⁵ Hillerdal G, Löfdahl CG, Ström K et al. Comparison of lung volume reduction surgery and physical training on health status and physiologic outcomes. *Chest*, 2005; 128:3489-99.
- ³⁶ Fishman A, Martinez F, Naunheim K et al. A randomized trial comparing lung-volume–reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. *N Engl J Med*, 2003; 348:2059-73.
- ³⁷ Pompeo E, Tacconi F, Mineo TC. Comparative results of non-resectional lung volume reduction performed by awake or non-awake anesthesia. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2011; 39:e51-8.
- ³⁸ Van Agteren JE, Carson KV, Tiong LU, et al. Lung volume reduction surgery for diffuse emphysema. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016.
- ³⁹ Owens GR. Chronic obstructive pulmonary disease. In: Bone RC, Dantzker DR, George RB, Matthay RA, Reynolds HY, eds. *Pulmonary and Critical Care Medicine: Obstructive Diseases*. St. Louis: Mosby-Year Book; 1997.
- ⁴⁰ Antó JM, Vermeire P, Vestbo J, Sunyer J: Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease, *Eur Respir J*, 2001; 17:982–994.
- ⁴¹ Barnes PJ, Shapiro SD, Pauwels RA: Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanisms, *Eur Respir J*, 2003; 22:672–688.
- ⁴² Carrell RW, Lomas DA: Alpha1-antitrypsin deficiency a model for conformational diseases, *N Engl J Med*, 2002; 346:45–53.
- ⁴³ Köhnlein T, Welte T: Alpha-1 antitrypsin deficiency: pathogenesis, clinical presentation, diagnosis, and treatment. *Am J Med*, 2008; 121:3–9.
- ⁴⁴ O'Donnell R, Breen D, Wilson S, Djukanovic R: Inflammatory cells in the airways in COPD, *Thorax*, 2006; 61:448–454.
- ⁴⁵ Stoller JK, Aboussouan LS: Alpha-1-antitrypsin deficiency, *Lancet*, 2005; 365:2225–2236.
- ⁴⁶ Hogg JC, Senior RM: Pathology and biochemistry of emphysema, *Thorax*, 2002; 57:830–834.
- ⁴⁷ Saetta M, Turato G, Maestrelli P, Mapp CE, Fabbri LM: Cellular and structural bases of chronic obstructive pulmonary disease, *Am J Respir Crit Care Med*, 2001; 163:1304–1309.

-
- ⁴⁸ Stern EJ, Webb WR, Weinacker A et al. Idiopathic giant bullous emphysema (vanishing lung syndrome): imaging findings in nine patients. *AJR Am J Roentgenol*, 1994; 162:279–282.
- ⁴⁹ Steven E. Weinberger, Barbara A. Cockrill, Jess Mandel, *Principles of pulmonary medicine*, 5th Ed., Elsevier Inc., 2008.
- ⁵⁰ Mannino DM, Watt G, Hole D et al: The natural history of chronic obstructive pulmonary disease, *Eur Respir J*, 2006; 27:627–643.
- ⁵¹ Celli BR, Barnes PJ: Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease, *Eur Respir J*, 2007; 29:1224–1238.
- ⁵² White AJ, Gompertz S, Stockley RA: The aetiology of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease, *Thorax*, 2003; 58:73–80.
- ⁵³ Sapey E, Stockley RA: COPD exacerbations. 2: Aetiology, *Thorax*, 2006; 61:250–258.
- ⁵⁴ Cleverley JR, Müller NL: Advances in radiologic assessment of chronic obstructive pulmonary disease, *Clin Chest Med*, 2000; 21:653–663.
- ⁵⁵ Currie GP, Legge JS: ABC of chronic obstructive pulmonary disease. Diagnosis, *BMJ*, 2006; 332:1261–1263.
- ⁵⁶ Müller NL, Coxson H: Imaging the lungs in patients with chronic obstructive pulmonary disease, *Thorax*, 2002; 57:982–985.
- ⁵⁷ Alsaedi A, Sin DD, McAlister FA: The effects of inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review of randomized placebo-controlled trials, *Am J Med*, 2002; 113:59–65.
- ⁵⁸ Barr RG, Bourbeau J, Camargo CA, Ram FSF: Tiotropium for stable chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis, *Thorax*, 2006; 61:854–862.
- ⁵⁹ Ferguson GT: Update on pharmacologic therapy for chronic obstructive pulmonary disease, *Clin Chest Med*, 2000; 21:723–738.
- ⁶⁰ McCrory DC, Brown C, Gelfand SE, Bach PB: Management of acute exacerbations of COPD. A summary and appraisal of published evidence, *Chest*, 2001; 119:1190–1209.
- ⁶¹ McEvoy CE, Niewoehner DE: Corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease. Clinical benefits and risks, *Clin Chest Med*, 2000; 21:739–752.
- ⁶² Qaseem A, Snow V, Shekelle P, et al: Diagnosis and management of stable chronic obstructive pulmonary disease: a clinical practice guideline from the American College of Physicians, *Am Intern Med*, 2007; 147: 633–638.
- ⁶³ Mehran RJ, Deslauriers J: Indications for surgery and patient work-up for bullectomy. *Chest Surg Clin North Am*, 1995; 5:717–34.
- ⁶⁴ Hugh-Jones P, Whimster W: The etiology and management of disabling emphysema. *Am Rev Respir Dis*, 1978; 117:343–78.
- ⁶⁵ Nakahara K, Nakaoka K, Ohno K, et al: Functional indications for bullectomy of giant bulla. *Ann Thorac Surg*, 1983; 35:480–7.
- ⁶⁶ Naunheim KS, Wood DE, Krasna MJ, DeCamp MM, Ginsburg ME, McKenna RJ, Criner GJ, Hoffman EA, Sternberg AL, Descamps C, for the National Emphysema Treatment Trial

Research Group. Predictors of operative mortality and cardiopulmonary morbidity in the National Emphysema Treatment Trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2006; 131:43–53.

⁶⁷National Emphysema Treatment Trial Research Group. Patients at high risk of death after lung volume reduction surgery. *N Engl J Med*, 2001; 345:1075–1083.

⁶⁸ Flaherty KR, Martinez FJ: Lung volume reduction surgery for emphysema, *Clin Chest Med* 21:819–849, 2000.

⁶⁹National Emphysema Treatment Trial Research Group. A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. *N Engl J Med*, 2003; 348:2059–2073.

⁷⁰Warner MA, Offord KP, Warner ME, Lennon RL, Conover MA, Jansson-Schumacher U. Role of preoperative cessation of smoking and other factors in postoperative pulmonary complications: a blinded prospective study of coronary bypass patients. *Mayo Clin Proc*, 1989; 64:609–616.

⁷¹Hughes JR, Keely JP, Niaura RS, Ossip-Klein DJ, Richmond RL, Swan GE. Measures of abstinence in clinical trials: issues and recommendations. *Nicotine Tob Res*, 2003; 5:13–25.

⁷²Stoller JK, Gildea TR, Ries AL, Meli YM, Karafe MT, for the National Emphysema Treatment Trial Research Group. Lung volume reduction surgery in patients with emphysema and alpha-1 antitrypsin deficiency: experience in the National Emphysema Treatment Trial. *Ann Thorac Surg*, 2007; 83:241–251.

⁷³Eaken EG, Resnikoff PM, Prewitt LM, Ries AL, Kaplan RM. Validation of a new dyspnea measure: the UCSD Shortness of Breath Questionnaire: University of California, San Diego. *Chest*, 1998; 113:619–624.

⁷⁴Bestall JC, Paul EA, Garrod R, Garnham R, Jones PW, Wedzicha JA. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*, 1999; 54:581–586.

⁷⁵Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez RA, Pinto Plata V, Cabral HJ. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*, 2004; 350:1005–1012.

⁷⁶Lederer DJ, Thomashow BM, Ginsburg ME, Austin JHM, Bartels MN, Yip CK, Jellen PA, Brogan FL, Kawut SM, Maxfield RA, *et al.* Lung volume reduction surgery for pulmonary emphysema: Improvement in the body mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index after 1 year. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2007; 133:1434–1438.

⁷⁷Imfeld S, Bloch KE, Weder W, Russi EW. The BODE index after lung volume reduction surgery correlates with survival. *Chest*, 2006; 129:873–878.

⁷⁸Ries AL, Make BJ, Lee SM, Krasna MJ, Bartels M, Crouch R, Fishman AP, for the National Emphysema Treatment Trial. The effects of pulmonary rehabilitation in the National Emphysema Treatment Trial. *Chest*, 2005; 128:3799–3809.

⁷⁹Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease [Internet]. Bethesda (MD): National Heart, Lung, and Blood Institute; 2007.

-
- ⁸⁰American Thoracic Society/European Respiratory Society Task Force. Standards for the diagnosis and management of patients with COPD [Internet]. Version 1.2. New York: American Thoracic Society; 2004.
- ⁸¹Aaron SD, Vandemheen KL, Fergusson D, Maltais F, Bourbeau J, Goldstein R, Balter M, O'Donnell D, McIvor A, Sharma S, *et al.*; Canadian Thoracic Society/Canadian Respiratory Clinical Research Consortium. Tiotropium in combination with placebo, salmeterol, or fluticasone-salmeterol for treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Ann Intern Med*, 2007; 146:545–555.
- ⁸²Barr RG, Celli BR, Martinez FJ, Ries AL, Rennard SI, Reilly JJ, Sciruba FC, Thomashow BM, Wise RA, for the COPD Resource Network. Physician and patient perceptions in COPD: the COPD Resource Network Needs Assessment Survey. *Am J Med*, 2005; 118:12:1415.
- ⁸³Burge S, Wedzicha JA. COPD exacerbations: definitions and classifications. *Eur Respir J Suppl*, 2003; 41:46s–53s.
- ⁸⁴Fan VS, Ramsey SD, Make BJ, Martinez FJ, for the NETT Research Group. Physiologic variables and functional status independently predict COPD hospitalizations and emergency department visits in patients with severe COPD. *COPD*, 2007; 4:29–39.
- ⁸⁵Naunheim KS, Wood DE, Mosenifar Z, Sternberg AL, Criner G, DeCamp MM, Deschamps C, Martinez FJ, Tonascia J, Fishman AP, for the National Emphysema Research Group. Long-term follow-up of patients receiving lung-volume-reduction surgery versus medical therapy for severe emphysema by the National Emphysema Treatment Trial Research Group. *Ann Thorac Surg*, 2006; 82:431–443.
- ⁸⁶DeCamp MM, Blackstone EH, Naunheim KS, Krasna MJ, Wood DE, Meli YM, McKenna RJ, for the NETT Research Group. Patient and surgical factors influencing air leak after lung volume reduction surgery: lessons learned from the National Emphysema Treatment Trial. *Ann Thorac Surg*, 2006; 82:197–207.
- ⁸⁷Orens J B, Estenne M, Arcasoy S, Conte J V, Corris P, Egan J J, Egan T, Keshavjee S, Knoop C, Kotloff R *et al.* International guidelines for the selection of lung transplant candidates: 2006 update a consensus report from the Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant*, 2006; 25:745–755
- ⁸⁸Studer S, Levy R, McNeil K, Orens J Lung transplant outcomes; a review of survival, graft function, physiology, health related quality of life and cost effectiveness. *Eur Respir J*, 2004; 24:674–685.
- ⁸⁹DeMeester J, Smits J, Persijn G, Haverich A Lung transplant waiting list: differential outcome of type of end-stage lung disease, one year after registration. *J Heart Lung Transplant*, 1999; 18:563–571.
- ⁹⁰DeMeester J, Smits J, Persijn G, Haverich A Listing for lung transplantation: life expectancy and transplant effect, stratified by type of end stage lung disease, the Eurotransplant experience *J Heart Lung Transplant*, 2001; 20:518–524.
- ⁹¹Hosenpud JD, Bennett LE, Keck BM, Edwards EB, Novick RJ Effect of diagnosis on survival benefit of lung transplantation for end-stage lung disease. *Lancet*, 1998; 351:24–27.

-
- ⁹² Charman SC, Sharples LD, McNeil KD, Wallwork J Assessment of survival benefit after lung transplantation by patient diagnosis. *J Heart Lung Transplant*, 2002; 21:226–232.
- ⁹³ Stavem K, Bjortuft O, Borgan O, Geiran O, Boe J Lung transplantation in patients with chronic obstructive pulmonary disease in a national cohort without obvious survival benefit. *J Heart Lung Transplant*, 2006; 25:75–84.
- ⁹⁴ Gunes A, Aboyou CL, Morton JM, Plit M, Malouf MA, Glanville AR Lung transplantation for chronic obstructive pulmonary disease at St Vincent's Hospital. *Intern Med J*, 2006; 36:5–11.
- ⁹⁵ Madill J, Gutierrez C, Grossman J, Allard J, Chan C, Hutcheon M, Keshavjee S, Program TLT Nutritional assessment of the lung transplant patient: body mass index as a predictor of 90 day mortality following transplantation. *J Heart Lung Transplant*, 2001; 20:288–296.
- ⁹⁶ Shane E, Papadopoulos A, Staron R, Adesso V, Donovan D, McGregor C, Schulman L Bone loss and fracture after lung transplantation. *Transplantation*, 1999; 68:220–227.
- ⁹⁷ Spira A, Gutierrez C, Chaparro C, Hutcheon M, Chan C Osteoporosis and lung transplantation: a prospective study. *Chest*, 2000; 117:476–481.
- ⁹⁸ Aris RM, Neuringer I P, Weiner MA, Egan TM, Ontjes D Severe osteoporosis before and after lung transplantation. *Chest*, 1996; 109:1176–1183
- ⁹⁹ Culver D, Mazzone P, Khandwala F, Blazey H, DeCamp M, Chapman J Discordant utility of ideal body weight and body mass index as predictors of mortality in lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*, 2005; 24:137–144.
- ¹⁰⁰ Kanasky W, Anton S, Rodrigue J, Perri M, Szwed T, Baz M Impact of body weight on long term survival after lung transplantation. *Chest*, 2002; 121:401–406.
- ¹⁰¹ Martinez F, Kotloff R Prognostication in chronic obstructive pulmonary disease: implications for lung transplantation. *Semin Respir Crit Care Med*, 2001; 22:489–498.
- ¹⁰² Landbo C, Prescott E, Lange P, Vestbo J, Almdal T Prognostic value of nutritional status in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 1999; 160:1856–1861.
- ¹⁰³ Gray Donald K, Gibbons L, Shapiro S, MacKlem P, Martin J Nutritional status and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 1996; 153:961–966.
- ¹⁰⁴ Nishimura K, Izumi T, Tsukino M, Oga T Dyspnea is a better predictor of 5 year survival than airway obstruction in patients with COPD. *Chest*, 2002; 121:1434–1440.
- ¹⁰⁵ Oga T, Nishimura K, Tsukino M, Sato S, Hajiro T Analysis of the factors related to mortality in chronic obstructive pulmonary disease. Role of exercise capacity and health status. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002; 167:544–549.
- ¹⁰⁶ Groenewegen K, Schols A, Wouters E Mortality and mortality related factors after hospitalization for acute exacerbation of COPD. *Chest*, 2003; 124:459–467.
- ¹⁰⁷ Connors A Jr, Dawson N, Thomas C, Harrell F, Desbiens N, Fulkerson W, Kussin P, Bellamy P, Goldman L, Knaus W et al Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 1996; 154:959–967.
- ¹⁰⁸ Egan TM, Murray S, Bustami RT, Shearon TH, McCullough KP, Edwards LB, Coke MA, Garrity ER, Sweet SC, Heiney DA et al Development of the new lung allocation system in the United States. *Am J Transplant*, 2006; 6:1212–1227.

-
- ¹⁰⁹Celli B, Calverley P, Rennard S, Wouters E, Agusti A, Anthonisen N, MacNee W, Jones P, Pride N, Rodriguez Roisin Retal Proposal for a multidimensional staging system for chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med*, 2005; 99:1546–1554.
- ¹¹⁰ Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montesde Oca M, Mendez RA, Pinto Plata V, Cabral HJ The body mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*, 2004; 350:1005–1012.
- ¹¹¹ Martinez F, Foster G, Curtis J, Criner G, Weinmann G, Fishman A, DeCamp M, Benditt J, Sciruba F, Make Betal Predictors of mortalit in patients with emphysema and severe airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med*, 2006; 173:1326–1334.
- ¹¹² Kazerooni EA, Chow LC, Whyte RI, Martinez FJ, Lynch JP Preoperative examination of lung transplant candidates: value of chest CT compared with chest radiography. *AJRAm J Roentgenol*, 1995; 165:1343–1348.
- ¹¹³ Kazerooni EA, Hartker FW, Whyte RI, Martinez FJ, Lynch JP Transthoracic needle aspiration in patients with severe emphysema. A study of lung transplant candidates. *Chest*, 1996; 109:616–619.
- ¹¹⁴DeVries NC, Wolf WG. The management of spontaneous pneumothorax and bullous emphysema. *Surg Clin North Am*, 1980; 60:851.
- ¹¹⁵Wity JP, Roselin N: *Chest Surg Clin North Am*, 1995; 5:717-734.
- ¹¹⁶Reid L: *The Pathology of Emphysema*, London, Lloyd-Luke Medical Books Ltd, 1967; 211-240.
- ¹¹⁷Potgieter PD, Benatar SR, Hewitson RP, Ferguson AD. Surgical treatment of bullous lung disease. *Thorax*, 1981; 36:885–890.
- ¹¹⁸Gunsten J, McKormack RJM. The surgical management of bullous emphysema. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1973; 65:920–925.
- ¹¹⁹ Martinez F, Chang A Surgical therapy for chronic obstructive pulmonary disease. *Semin Respir Crit Care Med*, 2005; 26:167-191.
- ¹²⁰ Laros CD, Gelissen HJ, Bergstein PG, Vanden Bosch JM, Vanderschueren RG, Westermann CJ, Knaepen PJ Bullectomy for giant bullae in emphysema. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1986; 91:63-70.
- ¹²¹ Gaensler E, Jederlinic P, FitzGerald M. Patient work-up for bullectomy. *J Thorac Imaging*, 1986; 1:75–93.
- ¹²² Hugh Jones P, Whimster W The etiology and management of disabling emphysema. *Am Rev Respir Dis*, 1978; 117:343–378.
- ¹²³ Nickoladze G. Functional results of surgery for bullous emphysema. *Chest*, 1992; 101:119–122.
- ¹²⁴ Kinnear W, Tatterfield A Emphysematous bullae: surgery is best for large bullae and moderately impaired lung function. *BMJ*, 1990; 300:208–209.
- ¹²⁵Morgan MDL, Denison DM, Strickland B. Value of computed tomography for selecting patients with bullous lung disease for surgery. *Thorax*, 1986; 41:844.

-
- ¹²⁶ Divisi D, Battaglia C, Di Franciscantonio W, et al: Giant bullous emphysema resection by VATS: Analysis of laser and stapler techniques. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2002; 22:990–4.
- ¹²⁷ Fitzgerald MX, Keelan PJ, Cugell DW, Gaensler EA. Long term results of surgery for bullous emphysema. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1974; 68:566–587.
- ¹²⁸ Nakahara K, Nakaoka K, Ohn K, Monden Y, Maeda M, Masaoka A, Sawamura K, Kawashima Y. Functional indications for bullectomy of giant bulla. *Ann Thorac Surg*, 1983; 35:480–487.
- ¹²⁹ Gunstensen J, McCormack RJM. The surgical management of bullous emphysema. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1973; 65:920–925.
- ¹³⁰ Snider GL. Reduction pneumoplasty for giant bullous emphysema. *Chest* 1996; 109:540–548.
- ¹³¹ Whitlark JD, Hsu HK. Technique to reduce air leaks after the resection of emphysematous lung. *Ann Thorac Surg*, 1994; 58:1560.
- ¹³² McCoskey EH, McKinney LM, Byrd RP Jr, Roy TM: Re-expansion pulmonary edema following puncture of a giant bulla. *J Am Osteopath Assoc*, 2000; 100:788–91.
- ¹³³ Fitzgerald MX, et al. Long-term results of surgery for bullous emphysema. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1974; 68:566.
- ¹³⁴ Ishida I, Kobdono S, Fukuyama Y, et al. Video-assisted thoracoscopic surgery of bullous and bleb disorders of the lung using endoscopic stapling device. *Surg Laparosc Endosc*, 1995; 5:349–353.
- ¹³⁵ Witz JP, Roeslin N. La chirurgie de l'emphysème bulleux chez l'adulte: ses résultats éloignés. *Rev Fr Mal Respir*, 1980; 8:121
- ¹³⁶ Schipper PH, et al. Outcomes after resection of giant emphysematous bullae. *Ann Thorac Surg*, 2004; 78(3):976–982.
- ¹³⁷ Tsuchida M, Nakayama K, Shinonaga M, et al. Video-assisted thoracic surgery for thoracoscopic resection of giant bulla. *Surg Today*, 1996; 26(5):349–352.
- ¹³⁸ Cooper JD, Trulock EP, Triantafillou AN, Patterson GA, Pohl MS, Deloney PA, Sundaresan RS, Roper CL. Bilateral pneumectomy (volume reduction) for chronic obstructive pulmonary disease. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1995;109:106–19.
- ¹³⁹ Yusen RD, Trulock EP, Pohl MS, Biggar DG. The Washington University Emphysema Surgery Group, results of lung volume reduction surgery in patients with emphysema. *Semin Thoracic Cardiovascular Surg* 1996; 8:99–109.
- ¹⁴⁰ McKenna RJ Jr., Brenner M, Fischel RJ, Gelb AF. Should volume reduction for emphysema be unilateral or bilateral? *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 112:1331–9.
- ¹⁴¹ Bingisser R, Zollinger A, Hauser M, Bloch KE, Russi EW, Weder W. Bilateral reduction surgery for diffuse pulmonary emphysema by video-assisted thoracoscopy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 112:875–82.
- ¹⁴² Criner GJ, et al. Prospective Randomized Trial Comparing Bilateral Lung Volume Reduction Surgery to Pulmonary Rehabilitation in Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 1999; 160(6): p. 2018-2027.

-
- ¹⁴³ Fujimoto T, et al. Long - term results of lung volume reduction surgery Eur J Cardiothorac Surg, 2002; 21(3): p. 483-488.
- ¹⁴⁴ Ciccone AM, et al. Long - term outcome of bilateral lung volume reduction in 250 consecutive patients with emphysema J.Thorac. Cardiovasc.Surg., 2003; 125(3): p. 513-525.
- ¹⁴⁵ Pompeo E, et al., Reduction pneumoplasty versus respiratory rehabilitation in severe emphysema: a randomized study. Pulmonary Emphysema Research Group. Ann Thorac Surg, 2000; 70(3): p. 948-953.
- ¹⁴⁶ Weder W, M Tutic and KE Bloch. Lung volume reduction surgery in nonheterogeneous emphysema. Thorac Surg Clin, 2009; 19: p. 193-199.
- ¹⁴⁷ NETT trialists, Patients at high risk of death after lung-volume- reduction surgery. N Engl J Med, 2001; 345(15): p. 1075-1083.
- ¹⁴⁸ NETT trialists. A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema N Engl J Med., 2003; 348(21): p. 2059-2073.
- ¹⁴⁹ Slone RM. and DS Gierada. Radiology of pulmonary emphysema and lung volume reduction surgery. Sem Thoracic Cardiovascular Surg, 1996; 8(1): p. 61-82.
- ¹⁵⁰ Weder W, et al. Radiologic emphysema morphology is associated with outcome after surgical lung volume reduction. Ann Thorac Surg, 1997; 64(2): p. 313-319; discussion 319-20.
- ¹⁵¹ Naunheim KS, et al. Long-term follow-up of patients receiving lung-volume-reduction surgery versus medical therapy for severe emphysema by the National Emphysema Treatment Trial Research Group. Ann Thorac Surg, 2006; 82(2): p. 431-43.
- ¹⁵² Thurnheer R, et al. Role of lung perfusion scintigraphy in relation to chest CT and pulmonary function in the evaluation of candidates for lung volume reduction surgery. Am J Respir Crit Care Med, 1999; 159: p. 301-310.
- ¹⁵³ Hazelrigg SR, Boley TM, Magee MJ, Lawyer CH, Henkle JQ. Comparison of staged thoracoscopy and median sternotomy for lung volume reduction. Ann Thorac Surg, 1998; 66:1134–1139.
- ¹⁵⁴ Little AG, Swain JA, Nino JJ, Prabhu RD, Schlachter MD, Barcia TC. Reduction pneumoplasty for emphysema: early results. Ann Surg, 1995; 222:365–374.
- ¹⁵⁵ McKenna RJ Jr, Brenner M, Gelb AF, Mullin M, Singh N, Peters H, Panzera J, Calmese J, Schein MJ. A randomized, prospective trial of stapled lung reduction versus laser bullectomy for diffuse emphysema. J Thorac Cardiovasc Surg, 1996; 111:310–322.
- ¹⁵⁶ Hardy JD, Webb WR, Dalton ML Jr, Walker GR Jr. Lung homotransplantation in man. JAMA, 1963; 186:1065–74.
- ¹⁵⁷ Yusen RD, Edwards LB, Kucheryavaya AY et al. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirty-first adult lung and heart-lung transplant report – 2014; fokus theme: retransplantation. J Heart Lung Transplant, 2015; 34:1264– 77.
- ¹⁵⁸ Weill D, Benden C, Corris PA et al. A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014 – an update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. J Heart Lung Transplant 2015; 34:1–15.

-
- ¹⁵⁹Mal H, Sleiman C, Jebrak G et al. Functional results of single-lung transplantation for chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 1994; 149:1476–1481.
- ¹⁶⁰Orens JB, Becker FS, Lynch JP 3rd et al. Cardiopulmonary exercise testing following allergenic lung transplantation for different underlying disease states. *Chest*, 1995; 107:144–149.
- ¹⁶¹Patterson GA, Maurer JR, Williams TJ et al. Comparison of outcomes of double and single lung transplantation for obstructive lung disease (The Toronto Lung Transplant Group). *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1991; 101:623–631.
- ¹⁶²Cooper JD, Patterson GA, Trulock EP. Results of single and bilateral lung transplantation in 131 consecutive recipients (Washington University Lung Transplant Group) *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1994; 107:460–470.
- ¹⁶³Levy RD, Ernst P, Levine SM et al. Exercise performance after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*, 1993; 12:27–33.
- ¹⁶⁴Williams TJ, Patterson GA, McClean PA et al. Maximal exercise testing in single and double lung transplant recipients. *Am Rev Respir Dis*, 1992; 145:101–105.
- ¹⁶⁵Miyoshi S, Trulock EP, Schaeffers HJ et al. Cardiopulmonary exercise testing after single and double lung transplantation. *Chest*, 1990; 97:1130–1136.
- ¹⁶⁶Whelan TP, Dunitz JM, Kelly RF et al. Effect of preoperative pulmonary artery pressure on early survival after lung transplantation for idiopathic pulmonary fibrosis. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24:1269–74.
- ¹⁶⁷Bando K, Armitage JM, Paradis IL et al. Indications for and results of single, bilateral, and heart-lung transplantation for pulmonary hypertension. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1994; 108:1056–65.
- ¹⁶⁸Trulock, E.P., Edwards, L.B., Taylor, D.O. et al, The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-first official adult lung and heart-lung transplant report–2004. *J Heart Lung Transplant*, 2004; 23:804–815.
- ¹⁶⁹Stewart S, Fishbein MC, Snell GI et al. Revision of the 1996 working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of lung rejection. *J Heart Lung Transplant*, 2007; 26:1229–42.
- ¹⁷⁰Sato M, Waddell TK, Wagnetz U et al. Restrictive allograft syndrome (RAS): a novel form of chronic lung allograft dysfunction. *J Heart Lung Transplant*, 2011; 30:735–42.
- ¹⁷¹Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, Abraham J, Adair T, Aggarwal R, Ahn SY, et al.. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the global burden of disease study 2010. *Lancet* 2012; 380:2095–128.
- ¹⁷²Stockley RA, Mannino D, Barnes PJ. Burden and pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc*. 2009; 6(6):524–526.
- ¹⁷³Papandrinopoulou D, Tzouda V, Tsoukalas G. Lung compliance and chronic obstructive pulmonary disease. *Pulm Med*. (2012) 2012:542769.
- ¹⁷⁴Miller R.R., Müller N., Vidal S., Morrison N.J., Staples C.A. Limitation of computed tomography in the assessment of emphysema, *Am Rev Resp Dis*, 1989, vol. 139 (pg. 980-983)

-
- ¹⁷⁵ Connolly JE, Wilson A. The current status of surgery for bullous emphysema. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989; 97:351–361.
- ¹⁷⁶ Teschler H, Thompson AB, Stamatis G. Short and long term functional results after lung volume reduction surgery for severe emphysema. *Eur Respir J* 1999; 13:1170–1176.
- ¹⁷⁷ Tiziano De Giacomo, Erino Angelo Rendina, Federico Venuta, Marco Moretti, Edoardo Mercadante, Ibrahim Mohsen, Mary-Jo Filice, Giorgio Furio Coloni, Bullectomy is comparable to lung volume reduction in patients with end-stage emphysema, *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, Volume 22, Issue 3, September 2002, Pages 357–362,
- ¹⁷⁸ Snider GL. Reduction pneumoplasty for giant bullous emphysema. *Chest* 1996; 109:540–548.
- ¹⁷⁹ Eugenio Pompeo, Gianluigi Sergiacomi, Italo Nofroni, Walter Roscetti, Giovanni Simonetti, Tommaso Claudio Mineo, Morphologic grading of emphysema is useful in the selection of candidates for unilateral or bilateral reduction pneumoplasty, *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, Volume 17, Issue 6, June 2000, Pages 680–686.
- ¹⁸⁰ Becker M.D., Berkmen Y.M., Austin J.H.M., Mun I.K., Romney B.M., Rozenshtein A., Jellen P.A., Yip C.K., Tomashow B., Ginsburg M.E.. Lung volumes before and after lung volume reduction surgery, *Am J Respir Crit Care Med*, 1998, vol. 157 (pg. 1593-1599).
- ¹⁸¹ Kilic H, Kokturk N, Sari G, et al. Do females behave differently in COPD exacerbation? *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015; 10: 823–830.
- ¹⁸² Burden of Lung Disease Initiative (BOLD) [Internet]. Available from: <http://www.boldstudy.org/>; 2011 [aforementioned April 2011].
- ¹⁸³ Institut za javno zdravlje Srbije “Dr Milan Jovanović Batut”. Zdravstveno statistički godišnjak Republike Srbije 2011; Beograd, 2012 (available at: <http://www.batut.org.rs/download/publikacije/pub2011.pdf>)
- ¹⁸⁴ WHO. European health for all database (HFA-DB), World Health Organization Regional Office for Europe Updated: January 2013 (available at: <http://data.euro.who.int/hfad/>).
- ¹⁸⁵ Makris D, Moschandreas J, Damianaki A, et al. Exacerbations and lung function decline in COPD: new insights in current and ex-smokers. *Respir Med* 2007; 101: 1305–1312.
- ¹⁸⁶ Behrendt CE. Mild and moderate-to-severe COPD in nonsmokers: distinct demographic profiles. *Chest*. 2005; 128(3):1239–1244.
- ¹⁸⁷ Celli BR, Halbert RJ, Nordyke RJ, et al. Airway obstruction in never smokers: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Med*. 2005; 118(12):1364–1372.
- ¹⁸⁸ Hallin R, Gudmundsson G, Suppli Ulrik C, et al. Nutritional status and long-term mortality in hospitalised patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) *Respir Med*. 2007;101:1954–1960.
- ¹⁸⁹ Eaken EG, Resnikoff PM, Prewitt LM, Ries AL, Kaplan RM. Validation of a new dyspnea measure: the UCSD Shortness of Breath Questionnaire: University of California, San Diego. *Chest*, 1998; 113:619–624.
- ¹⁹⁰ Patel A, Hurst J. Extrapulmonary comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease: state of art. *Expert Rev. Respir. Med*. 2011; 5(5): 647–662.

-
- ¹⁹¹Crisafulli E, Gorgone B, Vogaggini M, et al. Efficacy of standard rehabilitation in COPD outpatients with comorbidities. *Eur Respir J* 2010; 36:1042-1048.
- ¹⁹²Carreiro A, Santos J, Rodrigues F. Impact of comorbidities in pulmonary rehabilitation outcomes in patients with COPD. *Rev Port Pneumol* 2013; 19: 106-113.
- ¹⁹³Slone RM, Gierada DS. Radiology of pulmonary emphysema and lung volume reduction surgery. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 3:61-82.
- ¹⁹⁴Celli BR, Cote CG, Marin JM, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004; 350 (10): 1005-12.
- ¹⁹⁵ DeCamp et al. Patient and surgical factors influencing air leak after lung volume reduction surgery: lessons learned from the National Emphysema Treatment Trial. *Ann Thorac Surg*, 2006; 82(1): p. 197- 206; discussion 206-7.
- ¹⁹⁶McKenna RJ, Fischel RJ, Brenner M, Gelb AF. Combined operations for lung volume reduction surgery and lung cancer. *Chest* 1996; 110:885–888.
- ¹⁹⁷ DeMeester SR, Patterson GA, Sundaesan RS, Cooper JD. Lobectomy combined with volume reduction for patients with lung cancer and advanced emphysema. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 115:681–688.
- ¹⁹⁸Kotloff RM, Tino G, Palevsky HI, Hansen-Flaschen J, Wahl PM, Kaiser LR, Bavaria JE. Comparison of short-term functional outcomes following unilateral and bilateral lung volume reduction surgery. *Chest* 1998; 113:890–895.
- ¹⁹⁹T. Fujimoto, H. Teschler, L. Hillejan, G. Zaboura, G. Stamatis. Long-term results of lung volume reduction surgery. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*, 2002, (21): p. 483–488.
- ²⁰⁰ Russi EW, Stammberger U and Weder W, Lung volume reduction surgery for emphysema. *Eur Respir J*, 1997; 10: p. 208-218.
- ²⁰¹I.F. Oey, D.A. Waller, S. Bal, S.J. Singh, T.J. Spyt, M.D.L. Morgan. Lung volume reduction surgery – a comparison of the long term outcome of unilateral vs. bilateral approaches. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 2002 (22): p. 610–614.
- ²⁰²Ciccone, A.M., et al., Long-term outcome of bilateral lung volume reduction in 250 consecutive patients with emphysema *J.Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 2003. 125(3): p. 513-525.
- ²⁰³ Gelb AF, et al. Lung function 5yr after lung volume reduction surgery for emphysema. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001; 163(7): p. 1562-1566.
- ²⁰⁴ Bloch KE, et al. Gain and subsequent loss of lung function after lung volume reduction surgery in cases of severe emphysema with different morphologic patterns. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2002; 123(5): p. 845-854.
- ²⁰⁵S. H. Loring, D. E. Leith, M. J. Connotti et al., “Model of functional restriction in chronic obstructive pulmonary disease, transplantation and lung reduction surgery, *The American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 1999, vol. 160, pp. 821–828.
- ²⁰⁶Naunheim, K.S., et al., Long-term follow-up of patients receiving lung-volume-reduction surgery versus medical therapy for severe emphysema by the National Emphysema Treatment Trial Research Group. *Ann Thorac Surg*, 2006. 82(2): p. 431-43.

-
- ²⁰⁷F. J. Martinez, M. M. de Oca, R. I. Whyte, J. Stetz, S. E. Gay, and B. R. Celli, “Lung-volume reduction improves dyspnea, dynamic hyperinflation, and respiratory muscle function, *The American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 1997, vol. 155, no. 6, pp. 1984–1990.
- ²⁰⁸R. B. Gorman, D. K. McKenzie, J. E. Butler, J. F. Tolman, and S. C. Gandevia, Diaphragm length and neural drive after lung volume reduction surgery. *The American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2005, vol. 172, no. 10, pp. 1259–1266.
- ²⁰⁹M. Tutic, D. Lardinois, S. Imfeld et al., “Lung-Volume Reduction Surgery as an Alternative or Bridging Procedure to Lung Transplantation, *The Annals of Thoracic Surgery*, 2006, vol. 82, no. 1, pp. 208–213.
- ²¹⁰Thomas Geiser, Bernhard Schwizer, Thorsten Krueger, Matthias Gugger, Vinzenz Im Hof, Michael Dusmet, Jean-William Fitting, Hans-Beat Ris. Outcome after unilateral lung volume reduction surgery in patients with severe emphysema. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*, 2001, (20), p : 674–678.
- ²¹¹G. J. Criner, P. Belt, A. L. Sternberg et al., “Effects of lung volume reduction surgery on gas exchange and breathing pattern during maximum exercise,” *Chest*, 2009, vol. 135, no. 5, pp.1268–1279.
- ²¹²Kessler R, Oswald M, Massard G, Lampert E, Lonsdorfer J, Wihlm JM, Weitzenblum E. Evolution of functional data at rest and exercise in five patients treated by lung volume reduction surgery. *Eur Respir J* 1996; 9:302s.
- ²¹³Robert Thurnheer, Roland Bingisser, Uz Stammberger, Jorg Muntwyler, Andreas Zollinger, Konrad E. Bloch, Walter Weder, Erich W. Russi. Effect of lung volume reduction surgery on pulmonary hemodynamics in severe pulmonary emphysema. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*, 1998, (13) p: 253–258.
- ²¹⁴G. Cremona, J. A. Barbara, T. Melgosa et al., “Mechanisms of gas exchange response to lung volume reduction surgery in severe emphysema,” *Journal of Applied Physiology*, 2011, vol. 110, no. 4, pp.1036–1045.
- ²¹⁵ M.L. Snyder, C. H. Goss, B. Neradilek et al., “Changes in arterial oxygenation and self-reported oxygen use after lung volume reduction surgery,” *The American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2008, vol. 178, no. 4, pp. 339–345.
- ²¹⁶ Stammberger U, Bloch KE, Thurnheer R, Weder W, Russi EW. Exercise performance and gas exchange after bilateral video-assisted thoracoscopic lung volume reduction for severe emphysema. *Eur Respir J* 1998; 12: 785-792.
- ²¹⁷ Albert RK, Benditt JO, Hildebrandt J, Wood DE, Hlastala MP. Lung volume reduction surgery has variable effects on blood gases in patients with emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 71-76.
- ²¹⁸Cordova F, O’Brien G, Furukawa S. Stability of improvements in exercise performance and quality of life following bilateral lung volume reduction surgery in severe COPD. *Chest* 1997; 112: 907-15.

²¹⁹Moy M, Ingenito E, Mentzer S, Evans R, Reilly J. Health related quality of life improves following pulmonary rehabilitation and lung volumen reduction surgery. Chest 1999; 115:383-9.

²²⁰Leyerson V, Furukawa S, Kuzma AM, Cordova F, Travaline J, Criner G. Correlation of changes in quality of life after lung volumen reduction surgery with changes in lung function, exercise, and gas exchange. Chest 2000; 118:728-35.

Publikovani rad iz doktorske disertacije:

1. Bascarevic S., Ercegovic M., Hoda M.A., Savic M., Vesovic R., Milenkovic V., Moromila M., Popovic M., Gompelmann D., Madzarevic P. Twenty four-month follow-up after bullectomy, unilateral and bilateral lung volume reduction surgery: a single-center retrospective analysis of consecutive cases. *Eur J Med Res*, 2024; 29(1): 279. <https://doi.org/10.1186/s40001-024-01879-4>

Biografija Autora

Ass. Dr Slaviša (Milivoje) Bašćarević mr sci, rođen je 17.03.1968. godine u Prištini. Osnovnu i srednju školu završio u Prištini sa odličnim uspehom. Na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Prištini, diplomirao je 1994. godine sa prosečnom ocenom u toku studiranja 8,48 (osam četrdeset osam) i stekao zvanje doktora medicine. Nakon obavljenog lekarskog staža u KBC Priština kao mlad i stručan lekar primljen je u Hiruršku Kliniku KBC Priština na odeljenje Grudne hirurgije.

Specijalističke studije iz oblasti Grudne hirurgije upisuje 1996 godine u matičnoj ustanovi a Specijalistički staž obavlja u periodu 1996.-2001. god. u Hirurškoj klinici, KBC - Priština, Institutu za bolesti digestivnog sistema – I Hirurška klinika, KCS Beograd, Institutu za kardiovaskularne bolesti – II Hirurška klinika, KCS Beograd i Institutu za plućne bolesti i TBC – Klinika za grudnu hirurgiju, KCS Beograd.

Specijalistički ispit iz oblasti grudne hirurgije položio 21.02.2002. godine ocenom - odličan i stekao zvanje specijaliste grudne hirurgije.

Radni angažman kao grudni hirurrg obavljao je u periodu od 2002 - 2012.godine u Hirurškoj klinici, KBC Priština sa privremenim sedištem u Gračanici i u Klinici za grudnu hirurgiju KCS Beograd. 2012. godine zbog svojih iskazanih sposobnosti, stručnosti i posvećenosti u radu primljen je u Kliniku za grudnu hirurgiju, UKCS Beograd. 2017. godine imenovan je za Pomoćnika Direktora i Načelnika odeljenja Hirurgije II Klinike za grudnu hirurgiju UKCS Beograd.

Postdiplomske studije iz oblasti Hirurška anatomija upisuje na Medicinskom fakultetu, Univerziteta u Prištini a 2007. godine je odbranio magistarski rad pod naslovom: „Patoanatomski supstrat kod operisanih od primarnog spontanog pneumotoraksa”.

Kao Asistent Hirurgije i Ortopedije učestvovao je u praktičnoj nastavi za studente Medicine, Stomatologije i Zdravstvene nege na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Prištini – Kosovska Mitrovica od 1999-2012 .godine.

2015. godine primljen je u zvanje Klinički Asistent Hirurgije sa Anesteziologijom na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu na kojem se i sada nalazi.

U toku svog stručnog rada obučavao se iz oblasti grudne i endoskopske (VATS) hirurgije u Elancouru (Francuska), Koblenzu (Nemačka), Ljubljani (Slovenija), Bratislavi (Slovačka). Iz oblasti grudne hirurgije i Transplantacije pluća obučavao se i boravio šest meseci na Medicinskom Fakultetu - AKH Klinike u Beču 2019/2020 godine.

Kao autor i koautor objavio je brojne radove u domaćim i međunarodnim časopisima, održao predavanja po pozivu na nacionalnim i međunarodnim kongresima i simpozijumima.

Jedan je od autora i koautora Univerzitetskih udžbenika i monografija iz oblasti Hirurgije, Grudne hirurgije i Prve pomoći:

Član je Udruženja grudnih hirurga Srbije, Udruženja endoskopskih hirurga Srbije, Respiratornog Udruženja Srbije, Evropskog Udruženja Torakalnih hirurga, Udruženja Torakalnih hirurga i Anesteziologa Jugoistočne Evrope.

Изјава о ауторству

Име и презиме аутора : **Славиша М. Башчаревић**

Број индекса _____

Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом

“Анализа утицаја патоанатомског супстрата и функционалног статуса болесника у односу на врсту операције и резултате хируршког лечења емфизема плућа“

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

У Београду, 15.06.2024 год.

Потпис аутора



Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада

Име и презиме аутора: **Славиша М. Башчаревић**

Број индекса _____

Студијски програм _____

Наслов рада:

“Анализа утицаја патоанатомског супстрата и функционалног статуса болесника у односу на врсту операције и резултате хируршког лечења емфизема плућа“

Ментор: **Проф др Маја Ерцеговац**, Универзитет у Београду, Медицински Факултет

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

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

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

Потпис аутора

У Београду, 15.06.2024.god.



Изјава о коришћењу

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

“Анализа утицаја патоанатомског супстрата и функционалног статуса болесника у односу на врсту операције и резултате хируршког лечења емфизема плућа“

која је моје ауторско дело.

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

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

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

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

У Београду, 15.06.2024.god.

Потпис аутора



1. **Ауторство.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце, чак и у комерцијалне сврхе. Ово је најслободнија од свих лиценци.

2. **Ауторство – некомерцијално.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела.

3. **Ауторство – некомерцијално – без прерада.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, без промена, преобликовања или употребе дела у свом делу, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела. У односу на све остале лиценце, овом лиценцом се ограничава највећи обим права коришћења дела.

4. **Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела и прерада.

5. **Ауторство – без прерада.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, без промена, преобликовања или употребе дела у свом делу, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца дозвољава комерцијалну употребу дела.

6. **Ауторство – делити под истим условима.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца дозвољава комерцијалну употребу дела и прерада. Слична је софтверским лиценцама, односно лиценцама отвореног кода.