

# Amfizemde Bronkoskopik Tedavi Yöntemleri

## Endoscopic Management of Emphysema

Dr. Erdoğan ÇETİNKAYA<sup>1</sup>, Dr. Murat ACAT<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Karabük Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı,

<sup>2</sup> Karabük Devlet Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, Karabük

### ÖZET

Son yıllarda, amfizemde bronkoskopik yöntemlerle akciğer hacmini küçültme tedavileri güncel hale gelmiştir. Bunlar endobronşiyal valfler (Zephyr, Spiration, Miyazawa), coil, termal buhar ablasyonu, biyolojik akciğer hacim küçültme ve hava yolu bypass tekniklerinden oluşmaktadır. Bunların arasında en çok tecrübe edilen endobronşiyal valflerdir. Güncel literatür ışığında bu tekniklerin endikasyonları, verileri ve güvenliği gözden geçirilmiş kendi olgu sunumlarımızla yazı zenginleştirilmiştir

**Anahtar Kelimeler:** Bronkoscopi, amfizem, valf, tel.

### SUMMARY

In recent years, bronchoscopic lung volume reduction methods has been up to date in patients with emphysema. These are consist of endobronchial valves (Zephyr, Spiration, Miyazawa), coil, thermal vapor ablation, biological lung volume reduction and airway bypass techniques. Endobronchial valves were the most experienced one in these methods. Indications, data and security of these techniques was reviewed in the light of the current literature and enriched with our own case offerings.

**Key Words:** Bronchoscopy, emphysema, valve, coil.

### Yazışma Adresi / Address for Correspondence

Prof. Dr. Erdoğan ÇETİNKAYA

Karabük Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Karabük

e-posta: ecetinkaya34@yahoo.com

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH); zararlı partikül ya da gazlara karşı hava yollarında ve akciğerlerde gelişen anormal inflamatuvar yanıtla ilişkili ve genellikle ilerleyici nitelikte, tam olarak geri dönüşümlü olmayan hava akımı kısıtlanmasıyla karakterize bir hastalıktır. KOAH önlenemez ve tedavi edilebilir bir hastalık olup, hastalarda hastalığın şiddetine alevlenmeler ve komorbiditeler katkı yapar<sup>(1)</sup>. Son yıllarda KOAH'ın amfizem, küçük hava yolu hastalıkları ve kronik bronşitin değişen katkılarıyla kronik hava yolu obstrüksiyonunun ortak özelliklerini paylaşan durumların heterojen bir grubunu kapsadığı anlaşılır hale gelmiştir<sup>(2,3)</sup>.

Amfizem, terminal bronşiyollerin distalinde kalan hava yollarının, belirgin fibrozis eşlik etmediği, anormal ve kalıcı genişlemesi olarak tarif edilir. Kronik inflamasyona bağlı olarak gelişen doku hasarı özellikle alveol duvarlarındaki yıkım ile ilişkilidir. Alveol duvarlarındaki elastik liflerin kaybı elastik geri toplanma gücünün (elastik recoil) azalmasına neden olur. Ayrıca, alveol duvar hasarı nedeniyle destek yapısından mahrum kalan periferik hava yolları pozitif plevral basıncın etkisiyle ekspirasyonda dinamik kompresyona uğrarlar ve normalden erken kapanırlar. Bunlara bağlı olarak tidal ekspirasyonun bitiminde akciğerlerde bulunan hava volümü artar, hava hapsi meydana gelir. Sonuçta akciğerler aşırı şişkin, daha fazla esnemeyecek ve nispeten rijid yapıdaki göğüs kafesi içerisinde fonksiyon göremeyecek hale gelir. Ek olarak, hava hapsi ve aşırı havalanma diyafragmayı normal şekliyle düz bir şekilde sokar ve solunumun bütün kaslarının mekanik aşırı gerilmesine neden olur. Yüksek akciğer volümlerinde solunum yapan hastanın derin nefes alması zorlaştığından egzersiz kapasitesi azalır. Solunum işi artar, solunum kasları aşırı çalışarak yorulur. Hastalarda ilerleyici nefes darlığına ve egzersiz kapasitesindeki azalmaya bağlı olarak yaşam kalitesi bozulur. Amfizemdeki asıl patoloji, elastik dokunun harabiyetine bağlı aşırı havalanma olduğundan, bronkodilatör ve antiinflamatuvar ajanları içeren konvansiyonel medikal tedavi yöntemlerinin etkinliği sınırlıdır<sup>(1,4)</sup>.

Akciğer hacim küçültücü cerrahi tedavi; akciğerdeki aşırı havalanmayı azaltmak amacıyla akciğerin hasarlı bölgelerinin çıkartılması işlemidir. İşlevsel olmayan akciğer hacminin azaltılmasıyla akciğerler ve göğüs duvarı arasında olması gereken normal ilişki yeniden kurulur, hava hapsi azalır, elastik geri çekilme düzelir, ekspiratuar akım artar, göğüs kafesi ve diyafragmanın daha etkin bir biçimde işlev görmesi sağlanır. Bölgesel ventilasyon ve perfüzyondaki inho-

mojeniteyi azaltarak ventilasyon-perfüzyon eşleşmesini iyileştirebilir ve bu da alveolar gaz değişiminin ve ventilasyonun etkinliğinin artmasını sağlar. Tüm bunlara bağlı olarak klinik olarak nefes darlığı azalır, egzersiz kapasitesi artar, ve yaşam kalitesinin tüm bileşenlerinde düzelme elde edilir.

İleri evre amfizemli olgularda hacim küçültücü cerrahi ilk olarak 1950'li yıllarda yapılmıştır<sup>(5,6)</sup>. Ancak seçilmiş hastalarda akciğer hacim küçültücü cerrahinin klinik ve fonksiyonel parametrelerdeki iyileştirmeleri 2003 yılında Ulusal Amfizem Tedavi Çalışması (National Emphysema Treatment Trial-NETT) sonuçları yayınlanınca gösterilmiştir<sup>(7)</sup>.

Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde 1218 hastayı kapsayan 17 merkezli Ulusal Amfizem Tedavi Çalışması'nda (National Emphysema Treatment Trial: NETT)'de<sup>(7)</sup> seçilmiş ve akciğer hacim azaltıcı cerrahi uygulanması için randomize edilmiş hastalarda akciğer fonksiyonlarında, egzersiz kapasitesinde ve yaşam kalitesinde önemli iyileşmeler sağlanmıştır. Bununla birlikte NETT'de bu hastalarda ağır kardiyopulmoner komplikasyonlar geliştiği ve ağır amfizemli hastaların da tamamında aynı başarılı sonuçların elde edilemediğini de ortaya konmuştur<sup>(8,9)</sup>.

NETT çalışmasına alınan hastaların %59'unda cerrahiden sonraki ilk 30 gün içerisinde önemli kardiyak ve solunumsal komplikasyonlar gelişmiştir. Dahası ağır amfizemli hastaların bazılarında cerrahi sonrası hastalık daha da kötüleşmiştir. FEV<sub>1</sub>'in beklenenin %20'sinden az olduğu olgularda, gerek homojen hastalık gerekse difüzyon kapasitesinde azalma olduğu durumlarda (< %20 beklenen) AHAC'ı takiben 90 günlük mortalitede istatistiksel olarak artış olduğu gösterilmiştir (medikal grupta %1.3'e karşılık %7.9)<sup>(10)</sup>. Ancak eğer sonuç analizleri üst lob ağırlıklı amfizemi olan ve düşük egzersiz kapasitesine sahip hastalardan oluşursa mortalite cerrahi grupta (%2.9) kontrol gruba (%3.3) göre daha düşük bulunur. Bu çalışma aynı zamanda akciğer hacim küçültme cerrahisinden fayda görebilecek olan hastaların amfizem karakteristiğini de (üst lob ağırlıklı amfizemi olan ve düşük egzersiz kapasitesine sahip) belirledi ve sadece fonksiyonel ve klinik iyileşme de değil ayrıca survide artış da elde edildi.

Akciğer hacim küçültücü cerrahi riskli bir işlemdir. Post-operatif üç aylık mortalite %5-10 civarındadır ve ölümcül olmayan operatif komplikasyon oranı %60'a yaklaşmaktadır. Akciğer hacim küçültücü cerrahi için hastanede ortalama kalış süresi ABD'de 10 gün (8-14 gün), Kanada'da 22 gün (4-161 gün) ve Avrupa'da 14.5 gündür (9-35 gün)<sup>(11,12)</sup>. Potansiyel

yararları görülmesine karşın, ABD’de her yıl yapılan akciğer hacim küçültme cerrahisi olgularının sayısı 300’ün altındadır ve Avrupa’da olgu sayısı ABD’deki gibi azdır<sup>(13)</sup>.

Akciğer hacim küçültücü cerrahi ile ilgili uzun süreli etkinliği (işlem sonrası 24 ayda fonksiyonel parametrelerin bazal değerlere gerilediği ile ilgili görüş)<sup>(7)</sup>, güvenilirliği (akciğer hacim küçültme cerrahisi sonrası %30-48 olguda uzamış hava kaçağı tariflendi)<sup>(14)</sup>, ve sadece cerrahi işlemin değil uzun süreli hospitalizasyona bağlı maliyet (NETT çalışmasında hastaların %28.1’i girişim sonrası birinci ayda halen hastanedeydi)<sup>(7)</sup> konusunda bazı şüpheler vardır. NETT çalışmasının uzun süreli analizi heterojen üst lob amfizemi olan cerrahi ile tedavi edilmiş hastaların beş yıllık surviye faydası onaylandı (medikal grupta %60’a karşın %70) (p= 0.02), bu durum homojen amfizemli olguları içeren subgruplar için geçerli değildi<sup>(15)</sup>. Bu nedenlerle bu tip hastalarda akciğer volümünü azaltmak için torakotomi gerektirmeyen minimal invaziv tekniklerin uygulanması gerekliliği gündeme gelmiştir.

Geçtiğimiz son on yılın başlarında girişimsel pulmonolojiye artan ilgiyle ileri evre amfizemli hastalarda bronkoskopi yoluyla yapılan hacim azaltıcı yöntemin başarılı olduğuna dair çalışmalar yayınlandı. Bronkoskopik hacim azaltıcı tekniklerin gelişmesinde cerrahiye göre ayaktan yapılabilen, daha az invaziv, geri dönüşümü olabilen ve yapılabilir, riskleri ve maliyetinin daha az olması hedeflendi. Daha da ötesi, bronkoskopik tekniklerin örneğin alt lob ağırlıklı olup da cerrahi için iyi aday olmayacak hastalar için daha uygun yöntem olmasıdır.

Bronkoskopi yoluyla hacim azaltılması için önerilen teknikler tek yönlü valfler, tıkaç, biyolojik hacim küçültücü yöntem, termal buhar hava yolu ablasyonu ve bül dekompresyonu için hava yolu stentlerini içerir. Bu tekniklerin hiçbiri FDA tarafından onaylanmamıştır ve hiçbiri genel klinik kullanım için uygun değildir. Endobronşiyal tıkaçlar ve blokaj yapan aygıtlar rezorbsiyon atelettazisi oluşturmak için geliştirilmiştir ancak tıkaçların yüksek oranda post obstrüktif pnömoni ve migrasyonu bu aygıtların terk edilmesine neden olmuştur.

### Bronşları Bloke Eden Aygıtlar

**Tek yönlü endobronşiyal valfler:** Endobronşiyal valfler amfizemin bronkoskopik tedavisi için günümüzde en fazla deneyim kazanılmış olan aygıtlardır. Tek yönlü endobronşiyal valflerin karakteristik özelliği inspirasyon sırasında hava girişini engellemesi ve ekspirasyon sırasında hava ve sekresyonların çıkışına

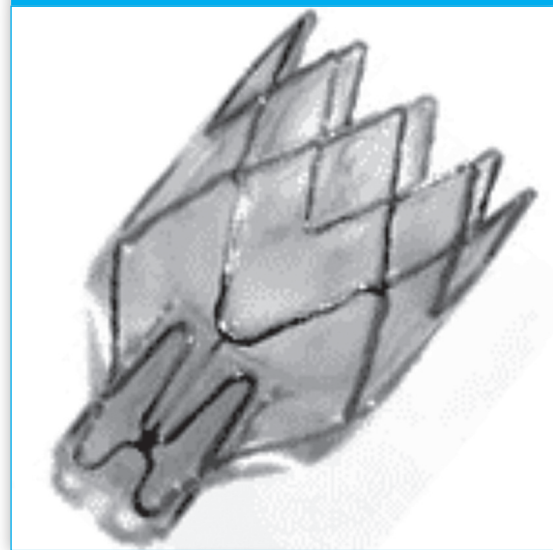
izin vermesidir. Bu tedavinin hedefi valfin distalindeki amfizematöz, aşırı havalanmış akciğer alanının hacminin azaltılmasıdır.

Piyasada Zephyr valf (Pulmonx, Inc., Palo Alto, Calif., USA) ve IBV valf (Spiration Inc., Redmond, Wash., USA) ve Miyazawa valf (Endobronchial Miyazawa Valve, Novatech, La Ciotat, France) olmak üzere üç çeşit valf mevcuttur. Her iki valfte kendiliğinden açılabilen ve fleksibl bronkoskopiye yerleştirilen gereçlerdir.

**Zephyr valf:** Zephyr valf üzeri silikonla kaplı nitinol’den yapılmış, içeriden ekspirasyonda açılan ve inspirasyonda kapanan çift silikon membranı olan bir aygıttır (Resim 1). Küçük (4.0-7.0 mm) ve daha büyük olan (5.5-8.5 mm) iki boyutta valf mevcuttur.

Toma ve arkadaşları<sup>(16)</sup> endobronşiyal valf aracılıklı akciğer hacim azaltılması konusunda ilk pilot çalışmayı yayınlamışlardır. Ortalama FEV<sub>1</sub> değerleri 0,79 litre (beklenenin %24’ü) olan sekiz hastaya ortalama 3.1 valf takılmıştır. Dört hafta sonra FEV<sub>1</sub> %34, ortalama DLCO ise %29 artmıştır. Hastaların %50’sinde üst lob atelettazisi saptanmış ve özellikle atelettazi belirtileri olan bu hastalarda akciğer fonksiyonlarında düzelme en yüksek düzeylere erişmiştir. Bu çalışmada iki hastada valfle aynı tarafta pnömotoraks gelişmiş üç hastada KOAH alevlenmesi gelişmiştir. Bunu takiben ileri derecede amfizemi olan 98 hastanın katıldığı çok merkezli bir çalışma yapıldı ve sonuçları 2006 yılında yayınlandı<sup>(17)</sup>. Bu çalışmada tedavi sonrası 90. günde, FEV<sub>1</sub>’de +%10.7 ve vital kapasitede +%9.0 belirgin bir artış, RV’de azalma (-%4.9) ve egzersiz kapasitesinde iyileşme (altı dakika yürüme testinde +%23) izlendi. Bu çalışmada

Resim 1. Zephyr valf.



tek taraflı bronkoskopik akciğer hacim küçültülmesi yapılanlarda, lobar oklüzyon uygulananlarda ve bazal FEV<sub>1</sub> değerleri beklenin %30'undan az; rezidüel volümün ise beklenenin %225'inden fazla olduğu hastalarda daha iyi düzelme sağlandığı görülmüştür.

Ciddi komplikasyonlar: bir ölüm (kanser için üst lobektomi yapılmış olan bir hasta), üç pnömotoraks ve dört uzamış hava kaçağı idi. Bu çalışmadan elde edilen diğer bir kanıtta lobar bronş oklüzyonu bütün hastalarda ateletaziyi garantilemez, bu da muhtemelen interlober kollateral ventilasyona bağlıdır. Normal kişilerde bile tariflenen ve amfizematöz hastalarda daha sık olabilen bu durum<sup>(18,19)</sup> havanın interlober fissür seviyesinde mevcut olan deliklerden tedavi edilen loba girişine izin vermesi ve potansiyel olarak valfin etkinliğini negatif yönde etkilemesidir.

Amfizem tedavisi için zephyr valflerin etkinliği ve güvenilirliğinin değerlendirilmesi için uluslararası, çok merkezli, prospektif, randomize bir çalışma (Endobronchial Valve for Emphysema Palliation Trial-amfizem için endobronşiyal valf palyasyon çalışması; VENT) yapıldı<sup>(20)</sup>.

Zephyr endobronşiyal valflerinin etkinliği pulmoner rehabilitasyon da dahil olmak üzere en iyi medikal tedavi ile kıyaslanmıştır. Yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi (YRBT) hastalığın ağırlığını, dağılımını ve interlober fissürlerin bütünlüğünü belirlemede kullanılmıştır. Çok sayıda valf uygulamaları ile konservatif tedavi etkinliklerini ortaya koyamadaki birincil sonlanım noktaları başlangıç ile altı ay sonra ölçülen altı dakika yürüme mesafesinde ve FEV<sub>1</sub>'de meydana gelen değişim yüzdeleriydi. Bu çalışma Amerika'nın 31 ve Avrupa'nın 23 merkezinde toplamda 492 randomize hastayı içerdi (ABD 321 ve Avrupa'da 171). Rehabilitasyon programından altı-sekiz hafta sonra hastalar valf tedavi kolu ve kontrol kolu (en iyi standart medikal tedavi) olarak randomize edildi (2:1). ABD ve Avrupa kohortlarının sonuçları değerlendirildi ve iki ayrı döküman olarak yayınlandı<sup>(21,22)</sup>.

ABD çalışmasında<sup>(21)</sup>, altı ay sonra, endobronşiyal valf tedavisiyle akciğer fonksiyonlarında FEV<sub>1</sub> + %4.3 ve egzersiz kapasitesinde (altı dakika yürüme testinde +%2.5) ılımlı bir iyileşme gözlemlendi ve "St. George Respiratory Questionnaire (SGRQ)" yaşam kalitesi ölçeği ile değerlendirilen yaşam kalitesinde -2.8 puanlık iyileşme izlendi. Bu değişiklikler kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlıydı. Fakat klinik olarak anlamlı değildi. Yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi (YRBT)'de belirgin heterojen amfizem varlığı

olan subgroup analizinde FEV<sub>1</sub>'de +%10'luk ve altı dakika yürüme testinde +%12.4'lik daha fazla iyileşme izlendi. Tedaviye yanıtı belirleyen diğer bir faktör ise YRBT ile değerlendirilen fissür bütünlüğü idi. Fissür bütünlüğü olan hastaların olduğu subgroup analizinde FEV<sub>1</sub> için +%16.2 ve altı dakika yürüme testinde +%7.7'lik iyileşme gözlemlenmiştir.

Avrupa çalışmasındaki<sup>(22)</sup> sonuçlar ABD çalışmasına benzerdi. Kontrol grubuna kıyasla valf tedavi grubunda altı ay sonra FEV<sub>1</sub>'de + %0.5 karşın %7 lik artış, bisiklet ergometrisinde toplam iş yükü değerlendirilmesinde -3 W karşın +2 W'lik artış ve SGRQ yaşam kalitesi ölçeğinde 0.3 puana karşın -5 puanlık bir iyileşme ile ılımlı yararları olduğu gösterildi. Ayrıca, Avrupa kohortunda, YRBT'de fissür bütünlüğü hastaların 1/3'ünde vardı ve bu daha iyi yanıt için iyi bir belirteçti (FEV<sub>1</sub> + %16; maksimum bisiklet iş yükü +4 W; altı dakika yürüme testi +%11).

Avrupa çalışmasında değerlendirilen diğer bir faktör ise valf yerleştirilmesi ile sağlanan komplet lobar bronş oklüzyonun BT ile kanıtlanması idi. İnkomplet lobar bronş oklüzyon, valf ile bronş duvarı arasında havanın varlığı gösterildiğinde havanın inspirasyonda girdiğini yani kaçağı gösterir. Lobar bronş komplet oklüzyon kanıtı valf ile tedavi edilmiş hastaların yarısından azında görüldü ve bu subgroupta klinik sonuçlar inkomplet lobar bronş oklüzyonlulardan daha iyiydi FEV<sub>1</sub>'de +%6'ya karşın +%26 lik artış; bisiklet ergometrisinde toplam işyükü %0 karşın +%8' lik iyileşme; altı dakika yürüme testinde -%2'ye karşın +%22'lik iyileşme; SGRQ -2 puana karşın -10 puanlık iyileşme; RV/TLC -%1'e karşın -%14'lik azalma.

VENT çalışmasının her iki raporunda da valf tedavisinin komplikasyon insidansı az, güvenli bir yöntem olduğu gösterildi. ABD çalışmasında<sup>(21)</sup>, en sık komplikasyon valf distalinde pnömoni idi. 12 aylık takipte %4.2 oranında idi. Altı hastada pnömoni valf çıkarılmadan geriledi ve altı hastada ise valf çıkarıldıktan sonra geriledi. Diğer komplikasyonlar, hemoptizi (tedavi sonrası ilk altı ayda % 5.6 ve tedavi sonrası 6-12 ayda %6.1) ve pnömotoraks (%4.2) idi. Valf ile tedavi edilen grupta kontrol grubuna göre ilk altı ayda KOAH atak sıklığı daha fazla idi, ancak 6-12 ay sonrasında sıklıkları benzer idi. Avrupa çalışmasında<sup>(22)</sup> pnömotoraks insidansı %4.5, valf diastalinde pnömoni %3.6 ve hemoptizi %5.4 idi. KOAH atak sıklığı açısından tedavi edilen grup ile kontrol grup arasında farklılık izlenmedi.

Bu çalışmaların sonuçları, valf tedavisinde fissür bütünlüğü ve amfizem heterojenitesi gibi anatomik

özelliklerin güçlü etkisi ve tam lobar oklüzyonun başarılması gibi teknik faktörlerin önemini gösterdi, hem optimal işlem tekniği ve hemde dikkatli hasta seçiminin önemini vurguladı. Kliniğimizde zephyr valf uygulanan olgunun işlem öncesi akciğer grafisinde her iki akciğer havalanma artışı, diyafragmalar düzleşmiş ve damla kalp görünümü izleniyor, sağ üst lobun her üç segmentine valflerin yerleştirilmiş hali ve işlemde altı ay sonra kontrol akciğer grafisinde sağ akciğer hacminin küçüldüğü, sağ diyafragmanın yükseldiği gözleniyor (Resim 2).

### Endobronşiyal Valf Tedavisinde Başarılı Etkileyen Faktörler

Akciğer hacim küçültme cerrahisi ile benzer biçimde, bronkoskopik akciğer hacim küçültmede de heterojen amfizemi olanlarda akciğer fonksiyonlarında ve klinik yararlanım daha yüksek oranda görülmekteydi. Akciğer hacim küçültme cerrahisine benzer biçimde endobronşiyal valf tedavisinde de akciğerlerin ağır biçimde hasarlanmış ünitelerinin küçülmesi ve yerlerini daha iyi işlev gören daha az amfizemli, daha az hasarlı, daha canlı ünitelerin genişleyerek alması bunun sonucunda da akciğer mekaniklerinde düzelmeye yol açması söz konusudur. Kantitatif amfizem ölçümlerinde hedeflenen doku ile ona komşu doku arasındaki heterojenite farkları yüksek olan (> %15) hastalarda endobronşiyal valf tedavisini takiben FEV<sub>1</sub> ve altı dakika yürüme testindeki düzelmeler, heterojeniteleri düşük olan gruba göre daha iyiydi. Yüksek heterojenite subgrubundaki hastaların klinik yararlanma oranlarının daha fazla olduğu gözönüne alındığında, hasta seçiminin daha iyi hale getirilmesi ve lobar hacim küçültme girişimlerinin klinik yanıtlarının izlenmesinde kantitatif YRBT kullanımı oldukça önemli bir araç olduğu anlaşılmaktadır.

BT'de fissürlerin tam ya da kısmi görülmesi de tedaviye yanıtın öngörülmesinde bağımsız bir risk faktörü olduğu saptanmıştır. Eksize edilen insan akciğerlerinde yapılan çalışmalarda interlobar fissürlerde %21 ila %30 arasında önemli defektler olduğu görülmüştür<sup>(23,24)</sup>. Normal akciğerin aksine, amfizemli akciğerlerde bu kollateral kanallardaki direnç, hava yolu direncine nazaran daha düşüktür<sup>(25,26)</sup>. Loblar arasındaki bu düşük dirençli kollateral kanalların, izole lobar uygulanan hacim küçültücü girişimlerin etkinliğini azalatabileceği düşünülerek, çalışmalar sırasında yapılan analizlerin değerlendirilmesinde BT'deki fissürlerin tam olarak izlenip izlenmediği, gözönüne alınmaktadır<sup>(27-29)</sup>. Bu yaklaşımın doğru olduğu fissürlerin tam olarak izlenmesinin lobar hacimlerde meydana gelen azalmanın düzeyiyle korelasyon göstermesiyle ortaya konmuştur. İşlem öncesi fissür bütünlüğüne dikkat etmek hasta seçiminin daha isabetli yapılmasını ve böylece endobronşiyal valf tedavisine klinik yanıtı engelleyen kollateral akımın mümkün olduğunca az olması sağlanmış olur. Özellikle inkomplet lobar fissürlerde gözlenen kollateral ventilasyon, rezorbsiyon atelektazisini engellemektedir. Amfizematöz alanlarda atelektazi olmaması durumunda aşırı havalanmanın iyileşmesi beklenemez. Bundan dolayı, araştırmacılar bronkoskopi sırasında subsegment veya segmentteki kollateral ventilasyonun tespit edilebilmesini sağlayan Chartis sistem olarak bilinen, özelleştirilmiş bir kateter geliştirilmiştir.

Chartis sistemi (Pulmonx Inc, Paolo Alto, CA (USA)) bronkoskopi sırasında kollateral ventilasyon ölçümü yapılan ilk teknik olmuştur. Kateter bronkoskopun çalışma kanalına yerleştirilmektedir. Bronkoskopi hedef akciğer segmentine ulaşıldığında distal uçtaki balonun şişirilmesiyle segment hava yolu kapatılarak havanın hem girişi hem de çıkışı engel-

Resim 2. A: İşlem öncesi olgunun PA akciğer grafisi, B: Sağ üst lobun üç segmentinin valf ile bloke edilmesi, C: İşlemden altı ay sonraki kontrol PA akciğer grafisi.



lenir. Bunun yerine hava hedef komponentten dışarıya sadece kateterin santral lümeni aracılığıyla çıkar. Spontan solunum sırasında kateterden dışarıya çıkan hava akım hızı ve hacmi bir grafik halinde görüntülenir (Resim 3). Balonla bu şekilde izole edilen akciğer kompartmanında hava basınç ve akımlarının fonksiyonel olarak tayinini beş dakika gibi kısa bir sürede yapabilmek mümkün olmaktadır<sup>(30)</sup>.

Chartisle rezistans ölçümleri değerlendirilebilen 20 hastada, olguların %90'unda bAHA sonrasında atelettazi varlığı (20 olgunun sekizinde zephyr valf sonrası rezorbisyon atelettazisi gelişmiş) ile korelasyon gözlenmiştir<sup>(31)</sup>.

### Intrabronşiyal Valfler (İBV)

Intrabronşiyal valf (IBV valve; Spiration Inc., Redmond, Washington, USA), poliüretan membranla kaplı beş adet fleksibl nitinol iskeletten oluşan, şemsiye şeklinde bir aygıttır (Resim 4). Fleksibl nitinol çerçeve valfin hava yolu ile temasını sağlar, hava ve mukusun dışarı çıkışına izin verir, fakat havanın içeri girmesini engeller. Bu tek yönlü valf etkisine neden olur ve hava akımının normal alanlara daha çok yönlendirilmesine ve/veya valfle bloke olan amfizematöz alanda atelettaziyi indükler.

Valfin üç farklı boyutu mevcuttur (beş, altı ve yedi mm). Uygun hava yolları seçildikten sonra bir kalibre balon hava yolu için en uygun valfi bulmak için kullanılır. Sonra, direkt görüntü altında, valf yüklenmiş kateter bronkoskopun çalışma kanalından geçirilir ve valf yerleştirilir. Eğer valfe tekrar pozisyon verme veya çıkarılması gerekiyorsa biyopsi forsepsi ile proksimal merkez kolundan tutulup çekilir, şemsiye kapalı bu şekilde valf çıkarılabilir.

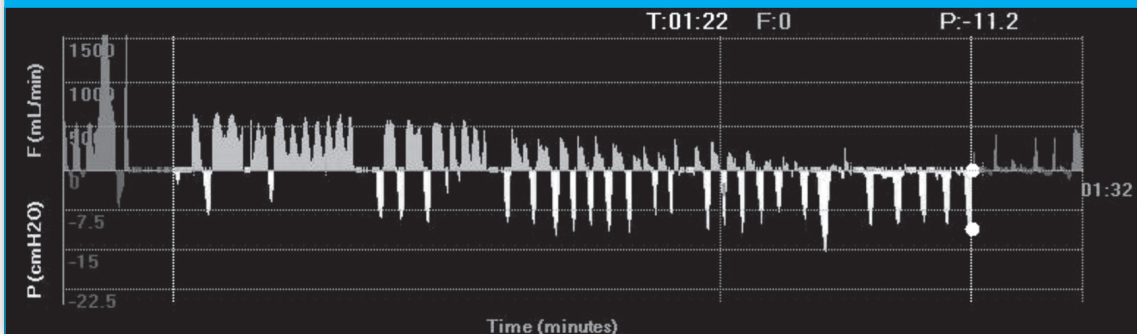
Spiration IBV™ ile ABD'de çok merkezli, pilot çalışma yapıldı. Bu çalışmaya üst lob tutulumu belirgin heterojen amfizemli 91 hasta alındı<sup>(32)</sup>. Bu çalışmada

ilginç bir not komplet lobar oklüzyonla (özellikle sol üst lob) ortaya çıkan yüksek oranda pnömotoraks gözlenmesini takiben çalışma sürecinde tedavi planında değişikliğe gidilmiştir. Bu nedenle komplet lobar oklüzyondan kaçınılarak ve lingula açık kalacak şekilde bilateral üst loblar tedavi edildi. Bu tedavi stratejisinin amacı, lobar atelettaziye bağlı olmadan, inspire edilen hava hacminin tedavi edilmeyen bölümlere kayması, ventilasyon/perfüzyon dengesizliğinin düzeltilmesi ve dinamik aşırı havalanmanın azalmasıdır. Bu çalışmanın sonuçlarında fonksiyonel parametrelerde, (FEV<sub>1</sub>, total akciğer hacmi ve egzersiz kapasitesi) değişiklik gözlenmedi. Fakat yaşam kalitesi anketinde (altı ayda -8.2 puan) anlamlı iyileşme saptanmıştır.

Aynı tedavi modalitesi Avrupa da prospektif, randomize, çok merkezli, sham-kontrollü üst lob ağırlıklı amfizemli 73 hastada yapıldı<sup>(33)</sup>. Otuz yedi hasta valf tedavisi (komplet lobar oklüzyonsuz, bilateral üst loblara İBV yerleştirildi) ve 36 hasta (sham-bronkoskopi yapılan) olacak şekilde randomize edildi. Bu çalışmada da diğer çalışmada olduğu gibi fonksiyonel iyileşme gözlenmedi. Bununla birlikte kontrol grubuna göre yaşam kalitesinde anlamlı bir iyileşme ve BT ile değerlendirmede akciğer hacminde azalma rapor edilmiştir. Özellikle, kontrol grubunda gönüllü 35 ile karşılaştırıldığında tedavi grubunda 33 hastanın sekiz (%24)' inde BT de akciğer hacimlerinde minimum eşik değer değişiklikleri ve yaşam kalitesi toplam puanı aşılmıştır<sup>(33)</sup>.

Bir segmental bronşun açık bırakılması stratejisi Eberhardt ve ark tarafından yapılan bir çalışmada sorgulanmıştır<sup>(34)</sup>. Yirmiiki hasta tek taraflı tam lobar oklüzyonlu yada iki taraflı üst lob tam olmayan oklüzyonlu tedavi olacak şekilde randomize edildi. Fonksiyonel iyileşme tam lobar oklüzyonlu tedavi uygulanan grupta anlamlı oranda daha fazlaydı (FEV<sub>1</sub> -%0.03'e karşın %21.4). Bu grupta sadece bir olguda pnömotoraks gözlendi. Bu çalışma tek taraflı tam lobar oklüzyon tedavisinin, iki

Resim 3. Chartis sistemiyle yapılan kollateral ventilasyon ölçüm raporu.



Resim 4. Spiration intra bronşiyal valf.



tarafı tam olmayan tedaviye göre daha etkili ve üstün olduğunu, pnömotoraks riskinin de kabul edilebilir düzeyde olduğunu gösterdi.

### Miyazawa Valf

Miyazawa valf (Endobronchial Miyazawa Valve, Novatech, La Ciotat, France) migrasyonu önlemek için bronş duvarına tutunan küçük çıkıntıları olan ve distal akciğer segmentlerinden havanın çıkışına izin veren ama girişine izin vermeyen ördek gagası mekanizmasında silikon yapısında bir aygıttır (Resim 5). Miyazawa valfle ileri derecede amfizemi olan 12 hasta üzerindeki ilk çalışmada<sup>(35)</sup>, tedavi edilen lobda hacim azalması (bir ayda -%17.7 ve altı ayda -%12) ve yaşam kalitesinde ve egzersiz kapasitesinde iyileşme (altı dakika yürüme testinde birinci ayda +%47 ve altıncı ayda +%57). Bu valfle ilgili büyük hasta sayısı olan çalışmalar hala yetersizdir.

*Tek yönlü endobronşiyal valflarla ilgili çalışmaların sonuçlarından yapılan çıkarımların özeti:*

1. Valf modellerinden birisinin diğerine avantajını gösteren karşılaştırmalı çalışma yoktur.
2. Valfler aynı zamanda alt lob ağırlıklı amfizem içinde kullanılabilir.
3. En iyi klinik ve fonksiyonel sonuçlar atelettazi gelişimi ile ilişkili görünüyor ve bu nedenle atelettazi gelişmeden gerçek hacim küçültmede iyileşme genellikle ılımlı yada yoktur.
4. Atelettazi hastaların küçük bir oranında oluşur. Valflerin bazı hastalarda etkili olmamasının ana nedeni kollateral ventilasyonun varlığıdır. Bir diğer önemli faktör ise hedef bronşun tam bir oklüzyonunun gerçekleştirilmesinde valflerin teknik yetersizliği olabilir.

Resim 5. Miyazawa tek yönlü endobronşiyal valf.



### Tıkaçlar

Şu anda satışı olan tek bronşiyal tıkaç Japon pulmonolog tarafından tasarlanan "Watanabe spigot"lardır<sup>(36)</sup>. Silikondan yapılmış, koni şekilli ve bronş duvarına tutunmak için yanlarda çıkıntıları vardır. Watanabe Spigot'ların (Novatech, La Ciotat, France) üç farklı büyüklüğü vardır (5, 6 ve 7 mm) (Resim 6). Aslında bu tip aygıtlar başlangıçta klinik pratikte pulmoner fistül ve uzamış hava kaçağı olan persistan pnömotoraks hastaların tedavisi için tanıtılmışlardır. Miyazawa'nın bir çalışmasında<sup>(37)</sup>, tedavi edilen yedi hastanın beşinde yaşam kalitesi, vital kapasite (2.54'ten 2.82 L'ye) ve

Resim 6. Watanabe spigotları.



egzersiz kapasitesinde (6 mWT testinde 260'tan 317 m'ye) iyileşme elde edildi. Bu işlemin bir komplikasyonu olarak pnömoni üç çalışmada tedavi edilen toplam 40 hastanın beşinde gelişti (%12.5). Bu yüksek oran oklüde olan bronştan sekresyonların drene olamamasına bağlı olabilir. Amfizemi tedavi etmek için Watana-be spigotları kullanılarak yapılan çok merkezli çalışma Japonyada sürdürülmektedir, ancak sonuçları henüz mevcut değildir<sup>(38)</sup>.

### Akciğer Parenkimi Düzeyinde Etkili Olan Aygıtlar

**Tel (Coil):** Tel (Coil, PneumRx Inc., Mountain View, Calif., USA) açıldığında akciğer parankiminin büzüşmesini sağlama yeteneğine sahip olacak şekilde tasarlanmış, sarmal şeklinde nitinol gereçtir (Resim 7).

Sarmal tel yerleştirme işleminde ilk önce seçilen segmentteki hava yolu bronkoskopik olarak belirlenir ve direnci düşük olan kılavuz tel floroskopi altında hava yoluna ilerletilir. Rehber tel direnç hissedilene kadar veya plevral kenara üç cm kalana kadar ilerletilir. Daha sonra bir kateter rehber telin üzerinden geçilir ve hava yolunun uzunluğu rehber telin üzerindeki radyopak işaretler aracılığıyla ölçülür. Rehber tel sonra kateterin uç kısmına geri çekilir ve sonra kateter uç kısmı ve bronkoskop uç kısmı arasındaki mesafe floroskopi altında radyolojik işaret olan 25 mm aralıklar ile hesaplanır. Bu yerleştirilecek sarmal uzunluğunu tahmin etmeye imkan sağlar. En sık uygulanan uzunluklar 100 ve 125 mm'dir. Daha sonra rehber tel kateterden çıkarılır. Kilitleme mekanizması ile uyarlanmış bronşiyal forsepsler sarmalı kavramak için kullanılır ve sonra spesifik iletici mekanizmaya yüklenir ve bronkoskop çalışma kanalındaki katetere doğru ilerletilir. Sonra tel kateter ucuna kadar floroskopi rehberliğinde ilerletilir. Kendine uygun bir taşıyıcı sistem kullanılarak düzleştirilmiş şe-

kilde bronkoskobun çalışma kanalındaki kateter içersinden ilerletilir. Floroskopi rehberliğinde kateterle sarmal tel aynı hizaya geldiğinde kateter yavaş yavaş geri çekilir. Biyopsi forsepsindeki kilit mekanizması serbestleşir tel hedeflenen segmente bırakılır ve orijinal sarmal şeklini alır. Hava yolu büzüşür, akciğerin kollabe olur ve küçülür. Hedef lob sistematik olarak ortalama 10 sarmal ile tedavi edilir. Yerleştirme sürecini tersinden uygulayarak bu sarmal teli çıkartmak ya da yeniden yerleştirmek mümkündür.

Bir pilot çalışmada sekiz hayvan ve iki insan izole akciğerlerine altı adet tel (coil) bobinleri yerleştirildi. Bunlarda ortalama 466 mL hacim azalması gösterildi<sup>(39)</sup>. Hastalar üzerindeki ön çalışmalar esas olarak işlemin güvenilirliğini değerlendirmek için tasarlanmıştır. Teller ile tedavi edilen ilk 11 hastada pnömoni, pnömotoraks yada ölüm kaydedilmedi<sup>(40)</sup>.

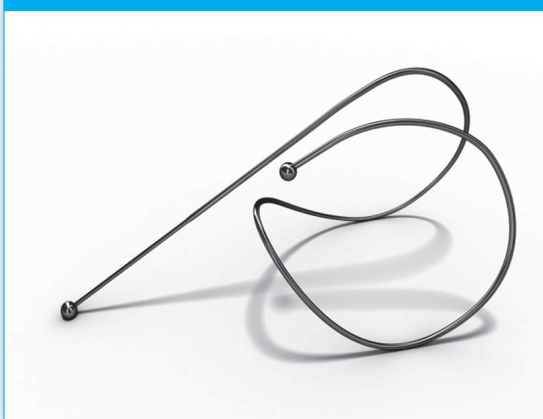
Yan etkiler nefes darlığında artma (altı olgu), öksürük (beş olgu), KOAH alevlenmesi (üç olgu) ve göğüs ağrısı (bir olgu). Homojen amfizemli hastalarda anlamlı iyileşme gözlenmezken heterojen amfizemli hastalarda anlamlı iyileşme gözlendi<sup>(41)</sup>. Son zamanlarda ileri heterojen amfizemli 16 hastada yerleştirilen tel sonuçları yayınlandı<sup>(42)</sup>. Oniki hastaya arka arka iki işlemde bilateral ve dört hastaya tek akciğere teller yerleştirilerek tedavi edildi. Toplam 260 tel (her işlemde ortalama 10) yerleştirildi.

İşlemden altı ay sonra RV azalırken (%-11.4), FEV<sub>1</sub> (+%14.9), FVC(+%13.4) ve egzersiz kapasitesinde (altı dakika yürüme testi +84.4) anlamlı iyileşme vardı. SGRQ ile değerlendirmede aynı zamanda yaşam kalitesinde anlamlı iyileşme rapor edildi (-14.9 puan). Tel yerleştirilmesiyle ilişkili yaşamı tehdit edici komplikasyon oluşmadı. Yan etkiler bir olguda işlemden bir hafta sonra pnömotoraks, bütün olgularda kendiliğinden kaybolan işlemlerin %75'inde he-moptizi ve dört olguda geçici göğüs ağrısı oldu.

*Tel (Coil) ile ilgili çalışmaların sonuçlarından yapılan çıkarımların özeti:*

1. Teller kollateral ventilasyondan bağımsız, heterojen amfizemi olan hastalarda yarar sağlar gibi görünüyor.
2. Teller yerleştirildikten uzun süre sonra çıkartılması belirsizdir.
3. Tellerin optimal performansı için kısmen akciğer parankimin varlığı gerekir ve akciğer parankimi aşırı derecede harap olmuş yada büyük buller varsa bunların kullanımı endike değildir.

**Resim 7. Sarmal şeklinde nitinol tel (Coil).**





4. Tedavi edilen hastaların sayısı hala çok az, bu yöntemin etkinliğini ve güvenilirliğini tanımlamak için daha fazla sayıda hastayı içeren çalışmalara ihtiyaç vardır. Son zamanlarda, PneumRx firması ABD’de 300’den fazla hasta üzerinde yapılacak klinik çalışmaya FDA onayı aldı.

### Biyolojik Akciğer Hacim Küçültme

Bronkoskopik biyolojik akciğer hacim küçültme kullanılan ilk yöntem amfizematöz akciğerin aşırı havalanan alanlarını rezorpsiyon atelektazisiyle kollabe etmek için seçilmiş olan endobronşiyal lokalizasyonlara fibrin-trombin karışımı uygulamasıdır<sup>(43,44)</sup>. Bu yöntem kısmi olarak başarılı olmasına rağmen, fibrin karışımına chondroitin sulfate ve poly-L-lysine eklenerek BioLVR olarak isimlendirilen bir revize teknik geliştirildi. Fibrin ve trombin solüsyon karışımı ile bir hidrojel yaratıldı, teorik olarak fibroblast tutunması için bir iskele ve skarlaşmayı tetikleyen kollajen sentezini sağlar ve tedavi edilen alanda gelecekte oluşabilecek rekanalizasyon ve ventilasyonu önler. Hidrojel dolgu macunları alveoller ve bronşolo-alveoller arasındaki delik ve kanalları tıkayacağı, böylece kollateral ventilasyonu ortadan kaldıracığı ve bundan dolayı rezorptif atelektaziyi tetikleyeceği düşünüldü<sup>(45)</sup>.

İşlem bilinçli sedasyon altında fleksibl bronkoskopiyle yapılır. Bronkoskop amfizematöz alana doğru yerleştirilir ve wedge pozisyonuna getirilir, tedavi edilecek segment veya subsegment tamamen oklüde edilir. Segmentteki distal hava yollarını kollabe etmek için bronkoskop ile aspire edilir<sup>(45,46)</sup>. Bir enzimatik primer solüsyon (örneğin; porcine trypsin) hedef alandan epitelyal hücrelerin ayrılması için verilir. İki dakika sonra primer solüsyon aspirasyon ile alınır ve 10 mL hücre kültürü ortamı geriye kalan primer solüsyonu yıkamada kullanılır. Sonra bronkoskop wedge pozisyonunda iken çift lümen kateterin bir tarafına trombin karışımı diğer tarafına fibrin karışımı yerleştirilir. İki lümenin içerikleri aynı anda enjekte edilir, 60 mL hava solüsyonları distale itmek için kullanılır. Solüsyonlar aynı anda distal hava yollarına ve alveollere dağıldıkları için karışırlar. Sıvı komponentin polimerizasyonu tamamlanmadan önce alveolleri doldurdukları düşünülür böylece kollateral ventilasyon bloke olmuş olur. Herbir subsegment uygulama ortalama 10 dakika sürer ve bir işlem süresince 4-8 subsegment tedavi edilir.

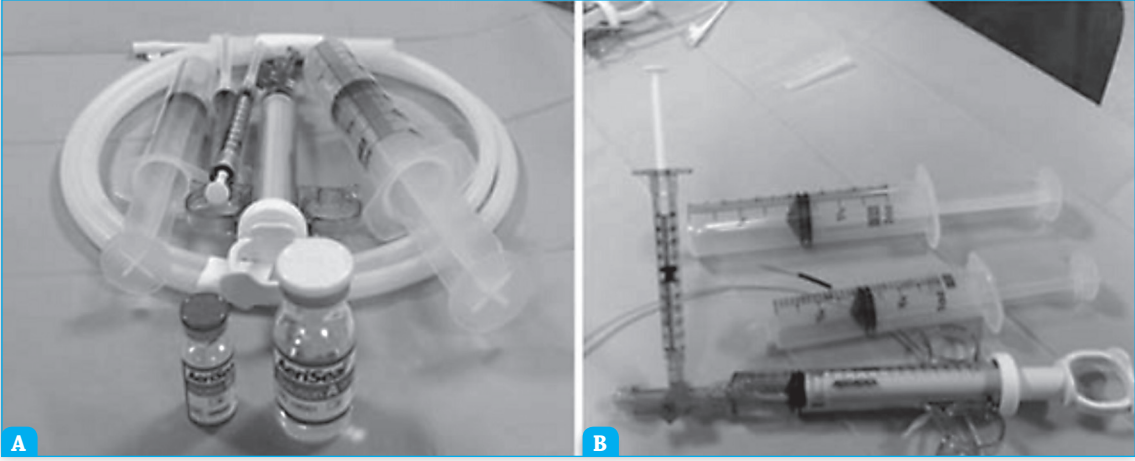
Hayvanlarda ve amfizematöz hastalarda yapılan pilot çalışmalarda<sup>(47-49)</sup>, tekniğin güvenilirliği ve etkinliğinin gösterilmesinden sonra heterojen ağırlıklı üst lobe

amfizemli 50 hastada büyük çok merkezli bir faz 2 iki ayrı dozda çalışma yapıldı. Tedavi, lokalize inflamatuvar reaksiyonu başlatabilen bir hidrojel oluşturmak için in situ olarak polimerize fibrinojen biyofarmasötik süspansiyon ve trombin solüsyonunun bronkoskopi yoluyla verilmesinden oluşur. İki akciğerde 4’er segment olmak üzere 28 hastaya düşük doz (DD) hidrojel (10 mL) ve 22’sine yüksek doz (YD) (20 mL) hidrojel her subsegmente verilmek üzere tedavi edildi. DD grubunda 14 ve YD grubunda 12 hastaya tek seansta uygulanırken, DD grubunda 14 hastaya ve YD grubunda 10 hastaya 6-12 hafta arayla iki seans tedavi aldı. Bu çalışmanın sonuçları hem DD hem de YD grubunun her ikisinde de 12. haftada RV/TLC da azalma gösterdi (DD -%6.4 ve YD -%5.5). Üç ay sonra tedavi edilen hastalarda FEV<sub>1</sub>’de DD grubunda +% 9.9 ve YD grubunda +% 17,7 iyileşme gözlemlendi Aynı zamanda FVC’de de (DD grupta +%9.8 YD grupta +%11.9) ve egzersiz kapasitesinde (altı dakika yürüme testinde DD grupta +%38.6 ve YD grupta +%6.4) anlamlı iyileşme gözlemlendi. Tedaviden altı ay sonra, tüm fonksiyonel, ölçülen parametreler RV, RV/TLC ve FVC değerlerinde DD grubunda başlangıç değerlerine göre anlamlı fark gözlenmezken YD grubunda başlangıç değerlerine göre anlamlı olarak daha yüksek kaldı.

İlk jenerasyon biyolojik maddelerin yerini subsegmental bronşlara yerleştirilen sentetik polimerik köpükler aldı (Aeris Theurapeutics, Woburn, Mars., USA) (Resim 8). Köpük periferik hava yollarına akar ve hedef bölgeleri kapatan bir yapışkan gibi davranır ve bunun sonucunda hava yolu kollapsına ve atelektaziye yol açar.

Almanyada çok merkezli, ileri heterojen amfizemli 25 hastada yapılan çalışmada, sentetik polimer dolgu macunları başlangıçta 2-4 segmente uygulandı<sup>(50)</sup>. 12 hafta sonra hastalar toplam altı yere daha tedavi tekrarı için uygun haldeydiler. Yirmidört hafta sonra FEV<sub>1</sub>’de (+%10.0), FVC’de (+%15.8) ve altı dakika yürüme testinde (+24.6 m) gelişme vardı. RV/TLC -%4.7 azalmıştı. Ancak sadece FVC’deki iyileşme istatistiksel olarak anlamlıydı. Sonuçlar 14 GOLD evre III hastalarında 11 GOLD evre IV hastalarına göre daha iyiydi. İşlem sırasında veya işlemten hemen sonra ciddi komplikasyon gözlenmedi ve tedavi ilişkili ölüm olmadı. Tedavi artmış inflamasyon belirteçleri, dispne, ateş ve lökositoz gibi “grip benzeri” reaksiyon ile ilişkiliydi. Akciğer grafilerinde 16 hastada infiltrasyon saptandı ve 12 hastada göğüs ağrısı oldu. Semptomlar genellikle kendi kendini sınırlayıcıydı ve 24-96 saatte geriledi. Tedaviden sonraki dönemde 6 GOLD evre III hastasında ve 4 GOLD evre IV has-

Resim 8. AeriSeal sistemi. A, B: Sentetik Polimerik madde.



tasında KOAH alevlenmesi oldu. Çalışma sonuçları ümit vericiydi ancak küçük hasta sayısından dolayı polimerik dolgu macunlarının güvenilirliği ve etkinliği ile ilgili son yorumları yapabilmek için ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

*Biyolojik akciğer hacim küçültme ile ilgili çalışmaların sonuçlarından yapılan çıkarımların özeti:*

1. Bu tedavi hava yolu seviyesinden öte alveollerde rol oynar ve bundan dolayı kollateral ventilasyondan etkilenmemektedir.
2. İşlemi yapmak kolay görünmektedir ancak endobronşiyal valflerin aksine geri dönüşümlü değildir. Bundan dolayı optimal hasta ve hedef yer seçimi çok önemlidir.
3. Büyük bülü (> 5 cm) ve alt lob baskın amfizemli hastalarda işlem endike değildir.
4. Literatürde az sayıda hasta üzerinde yapılmış çalışma vardır ve daha fazla sayıda hastayı içeren çalışmalar gereklidir. ASPIRE çalışması (çok merkezli, uluslararası, kontrollü, faz 4, randomize çalışma) bu çeşit bir tedavide daha fazla bilgi sağlamak için devam etmektedir.
5. Homojen amfizemli hastalarda bu tekniğin yapılabilirliği pilot çalışmalarla değerlendirilmektedir, ancak sonuçlar henüz hazır değildir.

### Termal Buhar Ablasyon

Bronkoskopik termal buhar ablasyonu (BTBA) (InterVapor Uptake Medical, Seattle, Wash., USA) genel anestezi altında, fleksibl bronkoskopla bir kateter aracılığıyla segmental hava yollarına yüksek ısıda su buharı uygulanması tekniğidir. Sistem tekrar kullanı-

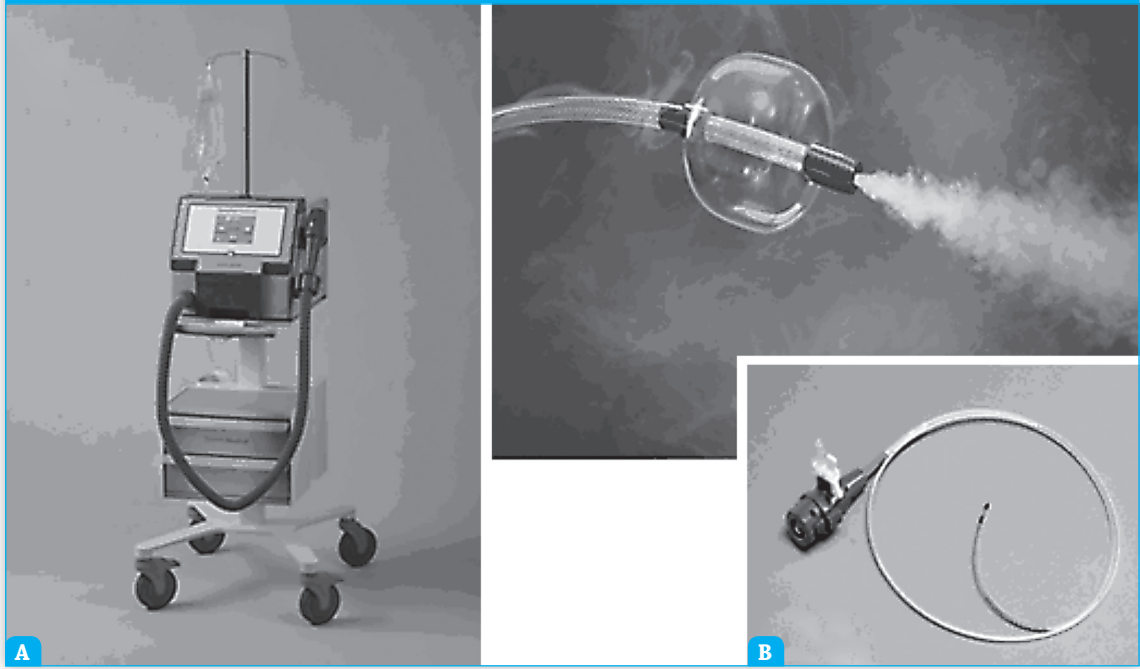
labilir buhar jeneratörü ve hedef hava yollarına ısıtılmış su buharını ileten, ucunda diğer hava yollarını korumak için balon bulunan, tek kullanımlık kateterden oluşur (Resim 9). Termal enerjinin endobronşiyal olarak uygulanmasıyla hedeflenen bölgede tam ve kalıcı akciğer hacminin azaltılması sağlanmış olur. Yüksek ısıdaki buhar termal hasar ve kalıcı fibrozis ile sonuçlanan inflamatuvar reaksiyonlar oluşturur. Isı hasarına bağlı hücresel yanıtlara ek olarak azalmış kan akımının indüklediği iskemi de bu teknikle akciğer hacminin azaltılmasında büyük rol oynayabilir<sup>(51)</sup>.

İnsanlardaki ilk fizibilite çalışmasında şiddetli heterojen amfizemli 11 hastanın tek akciğer üst lobuna, düşük dozda su buharı termal enerji (5 kal/akciğer dokusu gramı) uygulandı<sup>(52)</sup>. Altı aydaki etkinlik sonuçları ılımlıydı ve FEV<sub>1</sub> veya RV'de değişiklik gösterilmedi. Fakat difüzyon kapasitesi (+%16), dispne skoru ve SGRQ ile değerlendirilen yaşam kalitesinde (66.4' skordan 49.1 skora) iyileşme oldu. Ciddi yan etkiler olarak beş olguda muhtemelen bakteriyel pnömoni ve iki olguda ciddi KOAH alevlenmesi gözlemlendi.

Bu çalışmayı takiben yapılan daha büyük çalışmada üst lob ağırlıklı heterojen amfizemli 44 hastaya yüksek doz su buharı termal enerji (10 kal/akciğer dokusu gramı) uygulandı<sup>(53)</sup>. Toplamda sağ üst lobda 72 (n= 24) ve sol üst lobda 58 segment (n= 20) tedavi edildi. Altı ayda FEV<sub>1</sub>'de (+140.8 mL) ve FVC'de (+271.0 mL) artma ve RV'de (-406.0) azalma ile anlamlı iyileşme gözlemlendi. Aynı zamanda yaşam kalitesi, dispne indeksi ve egzersiz kapasitesinde de (altı dakika yürüme testi= +46.5 m) anlamlı iyileşme oldu.

Altı ay sonra, YRBT ölçümlerinde lob hacmi %48 azaldı. Loblar arasındaki fissür bütünlüğünün akciğer hacminin azalmasında ve klinik sonuçlardaki

Resim 9. InterVapor endobronşiyal termal buhar ablastyon sistemi jeneratör (A) ve kateter (B).



gelişmeler üzerine hiç yada çok az etkisi vardı<sup>(54)</sup>. Gözlenen major yan etkiler: KOAH atak (10 olgu), pnömoni (6), solunum yolları infeksiyonu (5) ve hemoptizi (39) idi. Gözlenen tüm yan etkiler bir hasta hariç medikal tedaviyle geriledi. Bir hasta tedaviden 67 gün sonra KOAH alevlenmesiyle öldü.

*Bronkoskopik termal buhar ablastyon yöntemiyle ilgili çalışmaların sonuçlarından yapılan çıkarımların özeti:*

1. Bronkoskopik termal buhar ablastyon tedavisi kollateral ventilasyondan etkilenmez.
2. İşlem geri dönüşümlü değildir.
3. Teknik sadece üst lob ağırlıklı heterojen amfizemli hastalara faydalıdır ve alt lob ağırlıklı amfizemli veya homojen amfizemli hastalar için uygun veriler yoktur.
4. Sonuçlar az sayıdaki hasta gruplarındandır ve daha geniş popülasyonlu ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

### Hava Yolu By-pass Sistemi

Hava yolu by-pass yöntemi, (Bronchus Technologies Inc. Mountain View CA ) ileri derecede homojen amfizemi olan hastalarda aşırı havalanmış akciğer parankimi ile doğal büyük hava yolları arasında ekstra anatomik geçiş yaratmaya dayanır. Bu yeni pasajlar hapsolmuş havanın kollabe olan küçük hava yolları-

nı by-pass ederek bu bölgelerden ekspire edilmesini sağlar bu da hava hapsini azaltır. Hapsolan havanın hacminin azaltılması inspiratuar kasların gücünü arttırarak dispneyi düzeltmekte, akciğer fonksiyonlarında ve yaşam kalitesinde artış sağlamaktadır

*Hava yolu by-pass tekniği:*

1. Exhale® Doppler Prob,
2. Exhale® 2.5 mm'lik dilatasyon yapan balonlu bronşiyal duvarı delmek için kullanılan 25 gauge'luk transbronşiyal iğne,
3. Exhale® ilaçlı stentten oluşan gereçlerle uygulanmaktadır. Tüm bu kateterler 2 mm'lik bir çalışma kanalı olan bütün bronkoskoplar için uygundur.

*İşlem:*

1. *Fleksibl Doppler probu ile seçilen hava yolu taranır ve kan akımından uzak bir alan seçilir.*
2. *Transbronşiyal bir iğne ile hava yolu delinir daha sonra iğne çekilerek kateter ilerletilir ve deliği genişletmek için dilate edici balon uygulanır.*
3. *Yeni oluşturulan anatomi dışı yolak Doppler probu ile yeniden taranır çevresinde kan damarlarının bulunmadığından bir daha emin olunur.*
4. *İlaçlı stent pasaja uygun pozisyonda yerleştirilir ve taşıyıcı kateterdeki balon şişirilerek stent açılır.*

Stent (açıldığında iç çapı 3.3 mm, dış çapı 5.5 mm,

uzunluğu 2 mm) paslanmaz çelik ve silikondan meydana gelmiş olup, pasajın tıkanmasını engellemek amacıyla paklitaksele batırılmıştır.

İlk pilot çalışmalar, çıkarılmış akciğerlerde ve lobektomi veya transplantasyon planlanan hastalarda by-pass yaratıldıktan sonra ölçülen fonksiyonel parametrelerde iyileşme ve tekniğin güvenilirliği gösterildi<sup>(55-57)</sup>.

Otuzbeş hastayı içeren çok merkezli bir çalışmada<sup>(58)</sup>, 133'ü ciddi aşırı havalanma ile karakterize homojen amfizemli, (RV > tahmin edilen in %220), toplamda 264 stent yerleştirildi (ortalama 8 stent/hasta, 2-12 arası). İşlemden sonraki bir ayda sonuçlarda RV'de anlamlı azalma (%-12.4) ve FEV<sub>1</sub>'de (+%7.3), vital kapasitede (+%17.2) ve 6 mWT'de (+%37.2) iyileşme gözlemlendi. Altıncı ayda fonksiyonel parametrelerin bazal değerlerine geri dönmeye meyilli olduğu ve sadece RV ve dispne indeksindeki değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı kaldığı gözlemlendi.

En iyi kısa ve uzun dönem sonuçları aşırı hava hapsi olan hastalarda gözlemlendi (RV/TLC > 0.67). Bu çalışmada bir kişi masif hemoptiziyle kaybedildi. Bunun üzerine yazarlar işlem sürecinde ana bronşa balon bloker konulmasına ve delik oluşturulduktan sonra ve stent yerleştirilmeden önce doppler incelemesinin tekrarlanmasını önermelerine neden oldu. Yakın zamanda, amfizemli ve ciddi aşırı havalanması olan (RV/TLC > 0.67) 315 hastada yapılan, randomize, çift-kör, sham-kontrollü bir çalışma (EASE) yayınlandı<sup>(59)</sup>. İkiyüzsekiz hasta hava yolu by-passı ile tedavi edildi ve 107 kontrol hastası sham işleminden geçti. İşlemden sonra hemen iyileşme gözlemlendi, ancak altı ay sonra tedavi edilen grup ile kontrol grup arasında fark gözlemlenmedi. Yazarlar hava yolu by-pass yönteminin ciddi homojen amfizemli hastalarda uzun süreli fayda sağlamadığı sonucuna vardılar. Bu çalışmanın sonucuna göre, Broncus Technologies Inc. firması işlemin yararını artırmak için yeni yollar araştırıyor. Ancak şu anda işlem terk edilmiştir ve şimdilerde hava yolu by-pass'ı ile ilgili çalışma yapılmamaktadır.

Sonuç olarak amfizemin bronkoskopik tedavisinde halen küçük hasta gruplarındaki çalışmaların etkinlik ve güvenilirlik kanıtları baz alınmaktadır. Ancak birçok çalışma devam etmektedir ve yakın zamanda işlemin daha iyi optimizasyonunu sağlayacak bilgiler elde edilecektir. Amfizemin bronkoskopik tedavisi şu anda standart tedavi olarak kabul edilemez ve hastalar klinik çalışmalar doğrultusunda iyi tanımlanmış programlarla tedavi edilmeli, değerlendirilmeli ve takip edilmelidir.

## KAYNAKLAR

1. *Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2011.*
2. Celli BR. *Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes and their clinical relevance. Proc Am Thorac Soc 2006; 3: 461-6.*
3. Reilly J. *Using computed tomographic scanning to advance understanding of chronic obstructive pulmonary disease. Proc Am Thorac Soc 2006; 3: 450-5.*
4. Ambrosino N, Simonds A. *The clinical management in extremely severe COPD. Respir Med 2007; 101: 1613-24.*
5. Brantigan OC, Mueller EA, Kress MB. *A surgical approach to pulmonary emphysema. Am Surg 1957; 23: 789-804.*
6. Brantigan OC, Kress MB, Mueller EA. *The surgical approach to pulmonary emphysema. Dis Chest 1961; 39: 485-501.*
7. *National 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: 2059-73.*
8. Naunheim KS, Wood DE, Krasna MJ, et al. *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.*
9. Naunheim KS, Wood DE, Mohsenifar Z, 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: 431-43.*
10. Wood DE. *Results of lung volume reduction surgery for emphysema. Chest Surg Clin N Am 2003; 13: 709-26.*
11. Criner GJ, Sternberg AL. *Proceedings of the American Thoracic Society 2008: Volume 5, 393-405.*
12. Hamacher J, Russi E, Weder W. *Lung Volume Reduction Surgery: A Survey on the European Experience. Chest 2000; 117: 1560-7.*
13. Chang AC, Chan KM, Martinez FJ. *Lessons from the national emphysema treatment trial. Semin Thorac Cardiovasc Surg 2007; 19: 172-80.*
14. McKenna RJ Jr, Fischel RJ, Brenner M, et al. *Use of the Heimlich valve to shorten hospital stay after lung reduction surgery for emphysema. Ann Thorac Surg 1996; 61: 1115-7.*
15. Sanchez PG, Charles Kucharczuk J, Su S, et al. *National Emphysema Treatment Trial redux: Accentuating the positive. J Thorac Cardiovasc Surg 2010; 140: 564-72.*
16. Toma TP, Hopkinson NS, Hillier J, et al. *Bronchoscopic volume reduction with valve implants in patients with severe emphysema. Lancet 2003; 361: 931-3.*
17. Wan IY, Toma TP, Geddes DM, et al. *Bronchoscopic lung volume reduction for end-stage emphysema: Report on the first 98 patients. Chest 2006; 129: 518-26.*
18. Mitnzer W. *Collateral ventilation. In: Crystal RG (ed): The Lung: Scientific Foundations. New York: Raven Press, 1991: 1053-63.*

19. Morrell NW, Wignall BK, Biggs T, et al. Collateral ventilation and gas exchange in emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 635-41.
20. Strange C, Herth FJ, Kovitz KL, et al. Design of the Endobronchial Valve for Emphysema Palliation Trial (VENT): A nonsurgical method of lung volume reduction. *BMC Pulm Med* 2007; 7: 10.
21. Sciruba FC, Ernst A, Herth FJF, et al. A randomized study of endobronchial valves for advanced emphysema. *N Engl J Med* 2010; 363: 1233-44.
22. Herth FJF, Noppen M, Valipour A, et al. Efficacy predictors of lung volume reduction with Zephyr valves in a European cohort. *Eur Respir J* 2012; 39: 1334-42.
23. Kent EM, Blades B. Surgical Anatomy of the Pulmonary Lobes. *Journal of Thoracic Surgery* 1942: 12.
24. Lukose R, Paul S, Sunitha DM, et al. Morphology of the lungs: Variations in the lobes and fissures. *Biomedicine* 1999; 19: 227-32.
25. Hogg JC, Macklem PT, Thurlbeck WM. The resistance of collateral channels in excised human lungs. *J Clin Invest* 1969; 48: 421-31.
26. Terry PB, Traystman RJ, Newball HH, Batra G, Menkes HA. Collateral ventilation in man. *N Engl J Med* 1978; 298: 10-5.
27. Hopkinson NS, Toma TP, Hansell DM, et al. Effect of bronchoscopic lung volume reduction on dynamic hyperinflation and exercise in emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 453-60.
28. Fessler HE. Collateral ventilation, the bane of bronchoscopic volume reduction. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 423-33.
29. Cetti EJ, Moore AJ, Geddes DM. Collateral ventilation. *Thorax* 2006; 61: 371-3.
30. Eberhardt R, Herth FJF, Ernst A. A Safety and Feasibility Study of the Chartis System in Subjects with Heterogeneous Emphysema Prior to Endobronchial Lung Volume Reduction (ELVR). *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179: A6170.
31. Gompelmann D, Eberhardt R, Michaud G, et al. Predicting atelectasis by assessment of collateral ventilation prior to endobronchial lung volume reduction: A feasibility study. *Respiration* 2010; 80: 419-25.
32. Sternman DH, Mehta AC, Wood DE, et al. A multicenter pilot study of a bronchial valve for the treatment of severe emphysema. *Respiration* 2010; 79: 222-33.
33. Ninane V, Geltner C, Bezzi M, et al. Multi-centre European study for the treatment of advanced emphysema with bronchial valves. *Eur Respir J* 2012; 39: 1319-25.
34. Eberhardt R, Gompelmann D, Schuhmann M, et al. Complete unilateral versus partial bilateral endoscopic lung volume reduction in patients with bilateral lung emphysema. *Chest* 2012, E-pub ahead of print.
35. Miyazawa H, Yamamoto Y, Shinno H, et al. Bronchoscopic lung volume reduction with new silicone valve in patients with advanced emphysema and giant bulla. 16<sup>th</sup> World Congress for Bronchology, Budapest, 2010: 68.
36. Watanabe Y, Matsuo K, Tamaoki A, et al. Bronchial occlusion with endobronchial Watanabe spigots. *J Bronchol* 2003; 10: 264-7.
37. Miyazawa H, Noto H, Tniguchi H, et al. Bronchoscopic lung volume reduction using silicone spigots in patients with severe emphysema. XIII World Congress for Bronchology, Barcelona, 2004: 17.
38. Watanabe Y, Fujii H, Morichika D, et al. Bronchial occlusion with endoscopic Watanabe spigots on pulmonary diseases and bronchoscopic lung volume reduction. 16<sup>th</sup> World Congress for Bronchology, Budapest, 2010: 66.
39. Ost D, Ernst R, Maxfield F, et al. Evaluation of a bronchoscopically delivered nonvalve implant that mechanically compresses diseased lung for the treatment of emphysema. European Respiratory Society Meeting, Berlin, October 2008, abstract 1588).
40. Herth F, Eberhardt R, Ernst A. Pilot study of an improved lung volume reduction coil for the treatment of emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179: A6160.
41. Herth FJF, Eberhardt R, Gompelmann D, et al. Bronchoscopic lung volume reduction with a dedicated coil: A clinical pilot study. *Thorax* 2010; 4: 225-31.
42. Slebos DJ, Klooster K, Ernst A, et al. Bronchoscopic lung volume reduction coil treatment of patients with severe heterogeneous emphysema. *Chest* 2012; 142: 574-82.
43. Hillerdal G, Gustafsson G, Wegenius G, et al. Large emphysematous bullae. Successful treatment with thoracoscopic technique using fibrin glue in poor-risk patients. *Chest* 1995; 107: 1450.
44. Reilly J, Washko G, Pinto-Plata V, et al. Biological lung volume reduction: A new bronchoscopic therapy for advanced emphysema. *Chest* 2007; 131: 1108.
45. Ernst A, Anantham D. Endoscopic management of emphysema. *Clin Chest Med* 2010; 31: 117.
46. Berger RL, Decamp MM, Criner GJ, Celli BR. Lung volume reduction therapies for advanced emphysema: An update. *Chest* 2010; 138: 407.
47. Ingenito EP, Berger RL, Henderson AC, et al. Bronchoscopic lung volume reduction using tissue engineering principles. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 771-8.
48. Pinto-Plata V, Reilly J, Rafeely Y, et al. Biologic lung volume reduction for advanced emphysema. *Chest* 2006, Meeting of the American College of Chest Physicians, Salt Lake City, 2006.
49. Reilly J, Washko G, Pinto-Plata V, et al. Biological lung volume reduction. A new bronchoscopic therapy for advanced emphysema, *Chest* 2007; 131: 1108-13.
50. Herth FJF, Gompelmann D, Stanzel F, et al. Treatment of advanced emphysema with emphysematous lung sealant (AeriSeal). *Respiration* 2011; 82: 36-45.
51. Emery MJ, Eveland RL, Eveland K, et al. Lung volume reduction by bronchoscopic administration of steam. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182: 1282-91.
52. Snell G, Hopkins P, Westall G, et al. A feasibility and safety study of bronchoscopic thermal vapor ablation: A novel emphysema therapy. *Ann Thorac Surg* 2009; 88: 1993-8.
53. Snell G, Herth FJF, Hopkins P, et al. Bronchoscopic thermal vapor ablation therapy in the management of heterogeneous emphysema. *ERJ* 2012; 39: 1326-33.

54. Gompelmann D, Heussel CP, Eberhardt R, et al. Efficacy of bronchoscopic thermal vapor ablation and lobar fissure completeness in patients with heterogeneous emphysema. *Respiration* 2012; 83: 400-6.
55. Rendina EA, De Giacomo T, Venuta F, et al. Feasibility and safety of the airway bypass procedure for patients with emphysema. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 125: 1294-9.
56. Lausberg HF, Chino K, Patterson GA, et al. Bronchial fenestration improves expiratory flow in emphysematous human lung. *Ann Thorac Surg* 2003; 75: 393-7.
57. Choong CK, Macklem PT, Pierce JA, et al. Airway bypass improves the mechanical properties of explanted emphysematous lungs. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 902-5.
58. Cardoso PF, Snell GI, Hopkins P, et al. Clinical application of airway bypass with paclitaxel eluting stents: Early results. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 134: 974-81.
59. Shah PL, Slebos DJ, Cordoso PFG, et al. Bronchoscopic lung-volume reduction with Exhale airways stents for emphysema (EASE trial): Randomised, sham controlled, multi-centre trial. *Lancet* 2011; 378: 997-1005.