

# Astımda Bronşiyal Termoplasti

## Bronchial Thermoplasty in Asthma Treatment

Dr. Yasin ABUL<sup>1</sup>, Dr. Erdoğan ÇETİNKAYA<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Trabzon

<sup>2</sup>Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, İstanbul

### ÖZET

Bronşiyal termoplasti fleksible bronkoskopi yoluyla endobronşiyal sistem içine yerleştirilen bir kateter vasıtasıyla kontrollü radyofrekansla üretilen ısıyı gönderen yeni bir modalitedir. Düz kas kütleini azaltarak etki gösteren bu sistemin bronkonstriksiyonu önleyici etkisi üzerinde durulmuştur. Bu tedavi astım semptomlarını, alevlenmelerini azaltabilir ve astım kontrolü ile yaşam kalitesini iyileştirebilir.

**Anahtar Kelimeler:** Astım, termoplasti, tedavi

### SUMMARY

Bronchial thermoplasty is a new modality related to the delivery of controlled radiofrequency generated heat via a catheter inserted into the endobronchial system of the lungs through a flexible bronchoscopy. It has been proposed that bronchial thermoplasty applied by decreasing airway smooth muscle mass to prevent to bronchoconstriction. This treatment could then decrease asthma symptoms and exacerbations, resulting in improvement of asthma control and quality of life.

**Keywords:** Asthma, thermoplasty, treatment

### Yazışma Adresi / Address for Correspondence

Doç. Dr. Yasin ABUL  
Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Trabzon  
e-posta: abulyasin@yahoo.com  
DOI: 10.5152/gghs.2015.050  
Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi 2015; 3 (2): 194-199

## GİRİŞ

Astım patogeneğinde hava yolu obstrüksiyonu, semptomların oluşmasında önemli bir role sahiptir. Bu hava yolu obstrüksiyonunun oluşmasında ise hava yolu düz kas kontraksiyonunun önemli katkısı bulunmaktadır<sup>(1)</sup>. Hava yolu düz kaslarındaki aşırı artış astımda “remodeling” olarak adlandırılan hava yollarındaki yapısal değişiklikler ile irtibatlı olup, astım ciddiyeti ile ilişkilidir<sup>(2)</sup>. Bağ dokusu değişikliklerine mukozal bezlerdeki büyüme de eklendiğinde geleksel astım tedavisi yetersiz kalabilmektedir. Hem bronkodilatör tedavi hem de antiinflamatuvar tedavi bu yapısal değişiklikleri (remodeling) düzeltmede yetersiz kalabilmektedir<sup>(1, 3, 4)</sup>. Bu grup hastalarda aynı zamanda maliyet de yüksek olup, bu oran tüm astım maliyetinin %50’sini kapsamakta ve bu hastalar sık acil servis başvurusu, sık hastane yatışı ve iş gücü kaybı ile gelebilmektedirler. Genel olarak iki ya da daha fazla kontrol edici ilaçla kontrol altında olmayan bu grup hastalarda immünmodülatör biyolojik ajanlar gibi farklı tedavi seçenekleri üzerinde durulmaktadır<sup>(5-7)</sup>. Tam bu noktada ısı ile yapısal değişiklikler oluşturma anlamına gelen termoplastinin astımda kullanılması düşünülmüştür.

## TANIM

Bronşiyal termoplasti kontrollü bir şekilde lokal radyofrekans dalgalarının kullanıldığı, bronkoskopi yardımıyla hava yollarına ısı uygulayarak, hava yolu düz kas kitlesinin azaltıldığı yeni bir tedavi yöntemidir<sup>(8, 9)</sup>.

## BRONŞİYAL TERMOPLASTİ VE ASTIM PATOFİZYOLOJİSİ İLİŞKİSİ

Hava yolu yapısal ve inflamatuvar hücrelerinin katıldığı kronik inflamasyon ve bronş aşırı duyarlılığı astımın en önemli özelliğidir. Bu inflamasyona ilaveten hava yolu “remodeling”i olarak tanımlanan yapısal değişiklikler hastalık patofizyolojisinde önem arz eder. Hava yolu düz kas kontraktilesindeki artış normal hava yolu ile karşılaştırıldığında astımda belirgindir. Fatal ve nonfatal astım olgularının doku preparatları incelendiğinde her iki astım grubunda düz kas hipertrofisi saptanmasına rağmen, fatal astım olgularında mevcut hipertrofiye, hiperplazinin de eşlik ettiği bildirilmiştir<sup>(10)</sup>. Bu düz kas kitlesindeki artış ile astım ağırlığı arasında ilişki mevcuttur. Hatta bu grup astımlı hastalar ayrı bir fenotip olarak da sınıflandırılmaktadırlar<sup>(11, 12)</sup>. Astım patofizyolojisinde önemli olan bu artmış düz kas kitlesi bazal bir bronkokonstriksiyon oluşturma yanı sıra, tetikleyici bir hassasiyet de oluşturarak patofizyolojideki inflamasyona katkı sağlamaktadır. Mevcut klasik bronkodilatör tedaviler ve antiinflamatuvar tedaviler bu “remodeling”i meyd-

na getiren yapısal değişikliklere etki edememektedir. Hava yolundaki bu yapısal değişiklikleri ve düz kas kitlesini hedef alan yeni tedavi seçenekleri üzerinde durulmaktadır. Bronşiyal termoplasti bu noktada umut vaat etmektedir<sup>(13)</sup>.

## HASTA SEÇİMİ, SİSTEM ve İŞLEMSEL ÖZELLİKLER

Bronşiyal termoplasti tedavisi düşünülen bir hasta, öncelikle astım tanısı, tedavi uyumsuzluğu, yetersiz tedavi ve ek hastalıklar açısından deneyimli bir astım merkezinde değerlendirilmelidir. Bu değerlendirme sonucunda uygun dozda ve yeterli tedavi almasına rağmen kontrol altına alınamayan astımlı olgularda bronşiyal termoplasti bir tedavi seçeneği olarak düşünülebilir<sup>(13, 14)</sup>.

Bronşiyal termoplastide kullanılan sistemde (Alair Boston Scientific, Natick, ABD MA), bir tedavi kateteri, hasta geri dönüş elektrotu ve kullanılacak radyofrekans ayarlayan bir kontrol edici cihaz vardır (Resim 1, 2).

Alair kontrol edici cihazı radyofrekans enerjisi üreten bir jeneratör ve doku hasarı oluşturmaksızın etkili tedavi amaçlı solunum yollarına uygulanan, uygun enerji yoğunluğunu ve süresini ayarlayan ek ekipmanlar içerir. Kontrol edici cihaz, kateteri ile zaman ayarlı radyofrekans enerjisinin verilmesini başlatan bir ayak pedalya aktive edilir.

Kateter uzun esnek tek kullanımlık bir kateter olup, sabit bir elektrik kablosuyla denetleyiciye bağlanır. Kateterin distal ucunda bulunan basket elektrot bölümü kademeli olarak genişler ve kontrol koluyula geri alınabilir. Enerji sadece ekipman doğru bağlandığında ve basket elektrot hava yolu duvarıyla uygun temas ettiğinde aktive olur. Basket elektrotun hava yolu duvarıyla temas etmesi için elektrot genişletilir ve hemen sonrasında radyofrekans enerji vermek için aktivasyon yapılır. Basket elektrot uygun bir şekilde hava yoluna temas etmiyorsa ön panel, basket elektrotu yeniden yerleştirmek için operatörü uyarır. Bu nedenle işlem esnasında basket elektrotun bronkoskopun görüş alanını içinde olmasına dikkat edilmelidir (Resim 3). İşlem esnasında hava yolunda her bir bölgeye uygulanan enerji 18 watt civarındadır. Bilinçli, orta dereceli sedasyon altında, 4,9-5,3 mm’lik dış çapı ve en az 2 mm’lik çalışma kanalı olan radyofrekans uyumlu fleksible bronkoskop ile yapılan işlem 3’er hafta arayla 3 ayrı seansta yapılır. İlk seans, hastanın bronşiyal dallanmaları haritalandırılmalıdır ve buna göre tedavi planı yapılmalıdır. Bu haritalandırmada anatomik varyasyonların, bronşiyal kartilajenöz kabarıklıkların, pigmente alanların ve vaskülarizasyonların mutlaka not edilmesi önerilmektedir. Bu haritalandırma termoplasti işlemindeki karışıklıkların da önlenmesi açısından önem arz eder. Gelişigüzel yapılan bronşiyal termoplasti işleminde bazı hava yollarına birden fazla işlem uygulanırken bazı hava yolları da atlanabilir. Bunu önlemenin yolu her seansta bronşiyal haritalandırmanın yapılma-

**Resim 1. Alair sistem. Alair radyofrekans kontrolörü, Alair kateter, ayak pedali ve topraklama plakası. (Türkiye distribütörü Medis Grup Bioteknoloji Ltd. Şti. izniyle).**



**Resim 2. Radyofrekans enerjiyi ileten Alair kateter (Türkiye distribütörü Medis Grup Bioteknoloji Ltd. Şti. izniyle).**



**Resim 3. Elektrotların hava yollarındaki uygun temasının bronkoskopik görüntüsü (Prof.Dr. Erdoğan Çetinkaya'nın arşivi).**



sından geçmektedir. Daha geniş çaplı bronkoskoplar esnekliğinin az olması ve daha küçük çaplı distal hava yollarına erişilememesi nedeniyle işleme uygun değildir. Kateter, bronkoskopun çalışma kanalı içinden geçirilir ve ucundaki elektrot hava yoluna temas

edecek şekilde ilerletilir. Temas sağlandıktan sonra 10 saniyelik radyofrekans uygulanması yapılır ve elektrot çekilir. Elektrot sonrasında 5 mm geriye çekilerek işleme devam edilir. Kateter üzerinde tedavi esnasında endobronşiyal yerleşimi kolaylaştırmak için 5 mm aralıklarla işaretler yer almaktadır<sup>(3,13)</sup>. İşlem esnasında hedeflenen doku sıcaklığı 65°C'dir. Bu işlem 3-10 mm çapındaki bütün hava yollarına uygulanabilir ancak ulaşım zorluğu, infeksiyon riski ve orta loba sendromu oluşması riski nedeniyle sağ orta loba işlem uygulanmamaktadır. Her bir işlem seansı yaklaşık 45 dakika ile 60 dakika arasında sürmektedir. Üst loblar tedavi edilirken hem kateter hem de bronkoskopa pozisyon vermeye dikkat edilmesi buralara ulaşma zorluğuna çözüm olabilir. İşlem esnasında orta dereceli radyofrekans enerjinin kullanımı nedeniyle yanma, alev alma gibi advers olayların görülmediği bildirilmektedir. Minimal kanama ve yüzeysel minimal hava yolu duvar hasarı da olabilmektedir. Bunların kendi kendini sınırladığı bildirilmiştir<sup>(3,15,16)</sup>.

### **İNDİKASYONLARI, HASTA HAZIRLIĞI ve KONTRENDİKASYONLARI**

European Respiratory Society/American Thoracic Society (ERS/ATS) ciddi astım tanısı, değerlendirme ve tedavi yaklaşımı rehberinde özellikle FEV<sub>1</sub> değeri %60'ın altında olan veya sistemik steroid kullanan ciddi astımlı hastalarda uzun dönem etki ve güvenli kullanım için yeni çalışmalara ihtiyaç duyulduğu üzerinde durulmaktadır<sup>(17)</sup>. Dolayısıyla indikasyon konusunda tam bir görüş birliği olmamakla birlikte, bronşiyal termoplastinin aşağıdaki özellikleri kapsayan hastalarda düşünülebileceği bildirilmektedir<sup>(16,18)</sup>:

- İntermitant (aralıklı) ya da sürekli oral kortikosteroid ihtiyacı olan astım hastaları
- FEV<sub>1</sub> ≥%50 olan astım hastaları
- Hayatı tehdit eden astım atağı hikayesi olmayan astım hastaları

Yukarıdaki indikasyonlar kesin olmamakla birlikte bazı yayınlarda prebronkodilatatör FEV<sub>1</sub> değerinin %60 ve üzeri ya da %65 ve üzeri olan hastaların seçilmesi önerilmektedir. Bunun yanında yakın zamanda solunum yolu infeksiyonu geçirmemiş olmak, FEV<sub>1</sub> değerinin en iyi %10'luk dilim içinde olması önerilmektedir. 1000 µg/gün üzeri veya eşdeğeri beklometazon ve uzun etkili beta-2 agonist (≥100 µg/gün salmeterol veya eşdeğeri) ve <10 mg/gün oral kortikosteroid içeren tedavi alan hastalar bronşiyal termoplasti için seçim kriterleri içinde geçmektedir<sup>(13,14,19)</sup>.

Tüm bunlara ilaveten bronkoskopi öncesi aşağıdaki durumların birinin varlığında bronşiyal termoplastinin ertelenmesi önerilmektedir<sup>(13,20,21)</sup>:

- Bronkoskopi öncesi önerilen steroid tedavinin alınmamış olması

- Arteriyel oksijen saturasyonunun oda havasında %90'ın altında olması
- Son 48 saat içinde günde >4 puff kurtarıcı ilaç tedavisi gerektiren astım semptomlarında artış
- Son 14 gün içinde astım alevlenmesi ile oral steroid kullanılmış olması
- Aktif solunum yolu enfeksiyonu veya aktif alerjik sinüzit
- Klinik stabiliteyi bozan herhangi bir sebebin varlığı
- Tedavi öncesi postbronkodilatör FEV<sub>1</sub>'in %85 altında olması

İşlem esnasında da aşağıdakilerden birisinin varlığında işlemin sonlandırılması önerilmektedir<sup>(21)</sup>:

- Hava yollarında olağandışı ödem ve inflamasyon varlığı
- Aşırı ve/veya uzamış bronkokonstrüksiyon
- Önceki bronkoskopide hava yollarının yeterince iyileşmemiş görünümünün tespiti
- Pürülan veya yoğun balgam veya mukus tıkaçı varlığı
- Artmış sekresyon, öksürük ve düzensiz anato mi nedeniyle hava yollarına erişilememesi
- Hekimin herhangi bir nedenle tedavinin sonlandırılması gerektiği kanısına varması

Bronşiyal termoplastinin kontrendikasyonları şöyle özetlenebilir<sup>(14, 20)</sup>:

- Bronkoskopide kullanılan ilaçlardan birine duyarlı olma
- İnternal kalp pili veya implante edilebilir kardiyoverter defibrilatörün varlığı
- Aynı sistemle daha önce aynı bölgeye termoplasti seansı uygulanmış olması
- Aktif solunumsal enfeksiyon varlığı
- Astım alevlenmesi varlığı veya son 14 günde sistemik kortikosteroid değişikliği yapmış olmak
- Antikoagülan veya antiagregan tedavinin kesilemediği durumlar

Bronşiyal termoplasti işleminden 1 hafta önce hasta stabil olup olmaması açısından değerlendirilmelidir. 50 mg/gün prednizon veya eşdeğeri kortikosteroid işlemden 3 gün önce başlanmalı, işlem günü ve işlemden sonraki gün de verilmelidir. İşlem uygulanacak hastalar işlem sonunda astım alevlenmesi ile hastane yatışlarının gerekebileceği hususunda bilgilendirilmelidir<sup>(20, 21)</sup>.

## LİTERATÜR ÇALIŞMALARI

### Hayvan Deneyle (Preklinik Çalışmalar)

Literatürdeki ilk çalışmalar köpekler üzerinde yapılmış olup<sup>(22)</sup>, tedavideki etkinliğin ulaşılan sıcaklık ile

ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Köpeklerde yapılan bu çalışmalarda uygulanacak enerji, tedavinin süresi ve sıcaklık dereceleri belirlenmiş ve kas kitlesini azaltan bu parametrelerle ilgili en uygun değerlere ulaşılmaya çalışılmıştır. Bu noktada uygulanan ısı ile aşırı doku hasarı oluşturmayacak parametreler dikkate alınmıştır. Bu çalışmalar sonunda bronşiyal termoplasti uygulanan hava yolu bölgelerinin metakoline daha az duyarlı olduğu gösterilmiştir<sup>(3, 22)</sup>. Bu ilk çalışmadan sonra yapılan diğer preklinik çalışmalarda 75°C sıcaklık uygulanan köpeklerde anlamlı hava yolu genişlemesi tespit edilmiş ve işlem uygulanan hava yollarının çapında 5 haftaya kadar anlamlı artış bulunmuştur. Bu genişleme tomografi ile de teyit edilmiştir<sup>(23, 24)</sup>.

### İnsan Çalışmaları (Klinik Çalışmalar)

İnsan üzerindeki ilk çalışmayı Miller ve arkadaşları yapmışlardır. Astımı olmayan lobektomi yapılması planlanan kanıtlanmış ya da şüpheli akciğer kanseri hastaları çalışmaya alınmış, bronşiyal termoplasti sonrası rezeksiyon yapılan akciğer alanında kas kitlesinin klinik olarak %50 azaldığı gösterilmiştir. Belirgin yan etkinin izlenmediği bu çalışma astımlı hastalarda planlanan klinik çalışmalar için öncü olmuştur<sup>(25)</sup>. Astımlı vakalarda yapılan ilk pilot çalışma hafif-orta astımlı hastalarda yapılmıştır. Bu çalışma ile bronşiyal termoplastinin erken ve geç dönemde güvenli olduğu gösterilmiş, sabah-akşam zirve akım hızı (PEF) değerlerinde, semptomsuz gün sayısında ve bronş aşırı duyarlılığında düzelleme sağladığı tespit edilmiştir. Ancak FEV<sub>1</sub> değerinde anlamlı düzelleme saptanmamıştır. Beş yıllık takipte komplikasyon izlenmemiştir<sup>(26)</sup>. Literatürdeki ilk randomize kontrollü çalışma (AIR), orta ve ağır astımlı hastalarda gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya inhale kortikosteroid ve uzun etkili beta-2 agonist kullanan, tedavi sonlandırılmasıyla astım kontrolü kötüleşen hastalar alınmıştır. Bir yıllık takibin sonunda hafif ataklar 3. ve 12. ayda, bronşiyal termoplasti uygulananlarda anlamlı olarak azalmıştır. Bronşiyal termoplasti uygulanan hastalarda sabah PEF değeri, semptomsuz gün sayısı, kurtarıcı ilaç kullanımı sayısı, astım yaşam kalitesi ve astım kontrol anketlerinde istatistiksel anlamlı düzelleme izlenmiştir. Ancak bu çalışmada FEV<sub>1</sub> ve metakolin bronş hiperreaktivitesinde anlamlı değişiklik saptanmamıştır<sup>(27)</sup>.

Toplam 429 hastalık 3 çalışmanın dahil edildiği bir metaanalizde yaşam kalitesinin 12. ayda düzeldiği saptanmıştır. Ancak bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Ayrıca solunum fonksiyon testi ve semptomlarda da anlamlı bir düzelleme saptanmamıştır. Bu metaanalizdeki iki çalışmada genel olarak astım alevlenmelerinin azaldığı tespit edilmekle birlikte tedavi sırasında hastane yatışında artış tespit edilmiştir. Bu verilerle bronşiyal termoplastiden yararın orta dereceli olduğu görüşü üzerinde durulmaktadır<sup>(17, 18)</sup>.

Ayrıca yapılan çalışmalarda işlemin güvenilirliği ve etkinliği açısından hastaların kayıt altına alınarak yapılması önerilmektedir. 288 hastalık bir başka çalışmada ise hastalar gerçek bronşiyal termoplasti ve yalnızca bronşiyal termoplastinin (sham grup) uygulandığı iki gruba ayrıldığında klinik olarak olmasa bile istatistiksel olarak anlamlı fark elde edilmiştir<sup>(28)</sup>. Diğer bazı nispeten düşük hasta sayılı çalışmalarda ise bronşiyal termoplastinin kurtarıcı ilaç kullanımını azalttığı, astım kontrol anketi skorunda iyileşme sağladığı ve hastane yatışı ile acil başvurusunu azalttığı üzerinde durulmaktadır<sup>(29, 30)</sup>. Castro ve arkadaşlarının yaptığı randomize çift kör, sham kontrol gruplu çok merkezli çalışmaya 288 hasta alınmıştır. Bronşiyal termoplasti alan grupta daha az ciddi alevlenme, daha az acil servis başvurusu ile iş/okul günü kayıplarında anlamlı azalmalar tespit edilmiştir<sup>(31)</sup>. Amerika Birleşik Devletleri'nde Alair Bronşiyal Termoplasti Sistemi kullanımı onaylanmıştır ve sistem 18 yaş ve üzerindeki inhale kortikosteroid ve uzun etkili bronkodilatatörle kontrol altına alınamayan erişkin kontrolsüz astım hastalarında kullanılmaktadır. FEV<sub>1</sub> değeri %50'nin altındaki grubun veya yılda üçten fazla alevlenmesi olan grubun çalışmalardan çıkarılmasından dolayı bu gruptaki güvenilirlik ve etkinlik hususunda soru işaretleri bulunmaktadır<sup>(16)</sup>.

### BRONŞİYAL TERMOPLASTİ HASTALARINDA TAKİP

İşlemden hemen sonra hastaların takibinde aşağıdaki hususlara dikkat edilmelidir<sup>(21)</sup>:

- Her işlem sonrasında 2-4 saat monitörizasyon ve yakın izlem yapılmalı,
- Taburcu olmadan önce spirometre, solunum sesleri ve vital bulgular (kalp hızı, kan basıncı, solunum hızı ve pulse oksimetre) değerlendirilmeli,
- Hastada işlem sonrası öğürme refleksinin ve sıvı alımının olduğunun doğrulanması gerekir,
- Postbronkodilatatör FEV<sub>1</sub> değeri tedavi öncesi değerlerin %80 limiti içinde ise ve hasta kendini iyi hissediyorsa taburculuk planlanmalı,
- Her bronkoskopi işlemi sonrası profilaktik prednizon ve eşdeğeri kullanımını sağlanmalı,
- İşlem sonrası 24., 48. saat ve 7. gün hasta ile temas kurulmalı, hasta değerlendirilmeli,
- FEV<sub>1</sub>'in değerlendirilmesi ve sonraki işlemin uygun bir şekilde planlanması için 2. ve 3. hafta poliklinik kontrolü sağlanmalı,
- İyileşme sürecinde uzun vadeli takip için hasta gerektiğinde kontrollere çağrılmalıdır.

Bu hastaların uzun dönem takiplerine bakıldığında hava yolu stenozu veya dilatasyonu gibi komplikasyonlar üzerinde de soru işaretleri öne sürülmekle birlikte yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi ile

yapılan 5 yıllık uzun dönem takip çalışmalarında hava yollarında veya parankimde anormal bulgulara rastlanmamıştır<sup>(3)</sup>.

### SONUÇ

Sonuç olarak, astım tedavisinde ilaç bazında tedavilerde yenilikler devam etmektedir. Şu ana kadar hava yolu remodeling-yapısal değişikliklerini tamamıyla geri döndüren bir tedavi bilinmemektedir. Dolayısıyla indikasyon dahilinde, dökümantasyonu iyi yapılarak, deneyimli bir kurul kararıyla uygulanan bronşiyal termoplasti bu grup hastalarda ümit vermektedir. Hava yolundaki aşırı düz kasları azaltan bu tedavi seçeneği mevcut anti-inflamatuvar tedaviye alternatif bir tedavi olarak görülmemeli, bronşiyal termoplastinin daha çok maksimum uygun tedavi altındaki hastalarda indikasyon dahilinde bir tamamlayıcı tedavi olduğu hatırla tutulmalıdır.

### KAYNAKLAR

1. Doherty DE. *The pathophysiology of airway dysfunction.* *Am J Med* 2004; 117(Suppl 12A): 11S-23S.
2. Carroll N, Elliot J, Morton A, James A. *The structure of large and small airways in nonfatal and fatal asthma.* *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 405-10.
3. Cox G. *Bronchial thermoplasty.* *Clin Chest Med* 2010; 31: 135-40.
4. Bergeron C, Boulet LP. *Structural changes in airway diseases: characteristics, mechanisms, consequences, and pharmacologic modulation.* *Chest* 2006; 129: 1068-87.
5. Holgate ST, Chuchalin AG, Hebert J, Lötvall J, Persson GB, Chung KF, et al. *Efficacy and safety of a recombinant anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab) in severe allergic asthma.* *Clin Exp Allergy* 2004; 34: 632-8.
6. Nair P, Pizzichini MM, Kjarsgaard M, Inman MD, Efthimiadis A, Pizzichini E, et al. *Mepolizumab for prednisone-dependent asthma with sputum eosinophilia.* *N Engl J Med* 2009; 360: 985-93.
7. Wenzel SE, Barnes PJ, Bleeker ER, Bousquet J, Busse W, Dahlén SE, et al. *A randomized, double-blind, placebo-controlled study of tumor necrosis factor-alpha blockade in severe persistent asthma.* *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179: 549-58.
8. Solway J, Irvin CG. *Airway smooth muscle as a target for asthma therapy.* *N Engl J Med* 2007; 356: 1367-9.
9. Cox PG, Miller J, Mitzner W, Leff AR. *Radiofrequency ablation of airway smooth muscle for sustained treatment of asthma: preliminary investigations.* *Eur Respir J* 2004; 24: 659-63.
10. James AL, Elliot JG, Jones RL, Carroll ML, Mauad T, Bai TR, et al. *Airway smooth muscle hypertrophy and hyperplasia in asthma.* *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185: 1058-64.

11. Sukkar MB, Stanley AJ, Blake AE, Hodgkin PD, Johnson PR, Armour CL, et al. 'Proliferative' and 'synthetic' airway smooth muscle cells are overlapping populations. *Immunol Cell Biol* 2004; 82: 471-8.
12. Janssen LJ. Asthma therapy: how far have we come, why did we fail and where should we go next? *Eur Respir J* 2009; 33: 11-20.
13. Yaşar Z, Çetinkaya E. [Bronchial thermoplasty; a new treatment modality in asthma]. *Tuberk Toraks* 2014; 62: 291-300.
14. Mahafzah M, and Mendoza JD. Bronchial Thermoplasty. In: <http://emedicinemedscapecom>, Mosenifar Z TW (Ed), (online giriş Mayıs 2015) 2013.
15. Cox G. Bronchial thermoplasty for asthma. *Eur Respir Mon* 2010; 48: 228-36.
16. Wenzel S. Treatment of severe asthma in adolescents and adults. In: *UpToDate*, Bochner BS TW (Ed), *UpToDate*, Hollingsworth H. (online giriş Aralık 2014.).
17. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J* 2014, 43: 343-73.
18. Torrego A, Sola I, Munoz AM, Roque IFM, Yepes-Nunez JJ, Alonso-Coello P, Plaza V. Bronchial thermoplasty for moderate or severe persistent asthma in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 3: CD009910, 2014.
19. Rubin AS, and Cardoso PF. Bronchial thermoplasty in asthma. *J Bras Pneumol* 2010; 36: 506-12.
20. Cayetano KS, Chan AL, Albertson TE, Yoneda KY. Bronchial thermoplasty: a new treatment paradigm for severe persistent asthma. *Clin Rev Allergy Immunol* 2012; 43: 184-93.
21. Mayse ML, Laviolette M, Rubin A, Lampron N, Simoff M, Duhamel D, et al. Clinical pearls for bronchial thermoplasty. *J Bronchol* 2007; 14: 115-23.
22. Danek CJ, Lombard CM, Dungworth DL, Cox PG, Miller JD, Biggs MJ, et al. Reduction in airway hyperresponsiveness to methacholine by the application of RF energy in dogs. *J Appl Physiol* (1985) 2004; 97: 1946-53.
23. Brown RH, Wizeman W, Danek C, Mitzner W. In vivo evaluation of the effectiveness of bronchial thermoplasty with computed tomography. *J Appl Physiol* (1985) 2005; 98: 1603-6.
24. Brown RH, Wizeman W, Danek C, Mitzner W. Effect of bronchial thermoplasty on airway distensibility. *Eur Respir J* 2005; 26: 277-82.
25. Miller JD, Cox G, Vincic L, Lombard CM, Loomas BE, Danek CJ. A prospective feasibility study of bronchial thermoplasty in the human airway. *Chest* 2005; 127: 1999-2006.
26. Cox G, Miller JD, McWilliams A, Fitzgerald JM, Lam S. Bronchial thermoplasty for asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 965-9.
27. Cox G, Thomson NC, Rubin AS, Niven RM, Corris PA, Siersted HC, et al. Asthma control during the year after bronchial thermoplasty. *N Engl J Med* 2007; 356: 1327-37.
28. Castro M, Cox G. Asthma outcomes from bronchial thermoplasty in the AIR2 trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 184: 743-4.
29. Pavord ID, Cox G, Thomson NC, Rubin AS, Corris PA, Niven RM, et al. Safety and efficacy of bronchial thermoplasty in symptomatic, severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 1185-91.
30. Pavord ID, Thomson NC, Niven RM, Corris PA, Chung KF, Cox G, et al. Safety of bronchial thermoplasty in patients with severe refractory asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013; 111: 402-7.
31. Castro M, Rubin AS, Laviolette M, Fiterman J, De Andrade Lima M, Shah PL, et al; AIR2 Trial Study Group. Effectiveness and safety of bronchial thermoplasty in the treatment of severe asthma: a multicenter, randomized, double-blind, sham-controlled clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181: 116-24.