

Amfizemde Bronkoskopik Hacim Azaltıcı Tedavilerin Yararı Var Mı?

Are Bronchoscopic Volume Reduction Treatments Beneficial in Emphysema?

Dr. Ömer ÖZBUDAK, Dr. Hülya DİROL

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

ÖZET

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH)'ında ana yakınma özellikle egzersizle oluşan ve yıllar içinde tüm medikal tedavilere karşın artan nefes darlığıdır. Nefes darlığı semptomunun oluşmasındaki temel mekanizma, akciğerlerde gelişen hiperinflasyondur. Hiperinflasyonun düzeltilmesi ile nefes darlığı yakınmasının azalması ve egzersiz kapasitesinin artması sağlanabilir. Bronkoskopik tedavi yöntemlerinde de temel amaç hiperinflasyonun düzeltilmesidir. Optimal medikal tedavi ve rehabilitasyona rağmen semptomatik olan KOAH hastalarında, bronkoskopik akciğer volüm küçültücü tedavi (BLVR) düşünülebilir. BLVR tedavisindeki en önemli basamak uygun hasta seçimidir. Kriterlere uymayan veya kısmi uyan hastalara uygulanacak bronkoskopik tedavilerle hastaya yarar yerine zarar verilebileceği ve ciddi ekonomik kayıplara neden olunabileceği unutulmamalıdır.

Anahtar Kelimeler: Hiperinflasyon, Bronkoskopik volüm küçültücü tedavi, amfizem.

SUMMARY

The main complaint in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is increasing dyspnea, especially with exercise, over the years, despite all medical treatments. The main mechanism of dyspnea is hyperinflation in the lungs. Correction of hyperinflation contributes to the decrease in dyspnea and the increase in exercise capacity. The main goal in bronchoscopic treatment methods is the correction of hyperinflation. Bronchoscopic lung volume reduction treatment (BLVR) may be considered in COPD patients who are symptomatic despite optimal medical treatment and rehabilitation. Appropriate patient selection is the most important step in the treatment of BLVR. It should not be forgotten that bronchoscopic treatments that are applied for inappropriate or partially patients appropriate may cause harm and serious economic loss.

Keywords: Hyperinflation, Bronchoscopic lung volume reduction treatment, emphysema.

Yazışma Adresi / Address for Correspondence

Prof. Dr. Ömer ÖZBUDAK
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara
e-posta: ozbudak@akdeniz.edu.tr
DOI: 10.5152/gghs.2017.004

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH)'ında ana yakınma özellikle egzersizle oluşan ve yıllar içinde tüm medikal tedavilere karşın artan nefes darlığıdır. Medikal tedavinin ve pulmoner rehabilitasyonun yetersiz kaldığı noktada, dispne yakınmasının azaltılması ve egzersiz kapasitesinin arttırılması amacıyla alternatif tedavi yöntemlerinin geliştirilmesine ihtiyaç doğmuştur.

KOAH'da dispne semptomunun oluşmasındaki temel mekanizma, akciğerlerde gelişen hiperinflasyondur. Akciğer parankim harabiyeti, alveol duvarındaki elastik liflerin kaybına bağlı olarak elastik recoilin azalması, ekspirasyonda hava yollarının erken kapanması residüel volüm artışı ile sonuçlanır. İstirahatteki residüel volümdeki artış, egzersiz sırasında alveolar hava henüz tam ekshale edilmeden, tekrar inhalasyonun başlaması ile daha da belirgin hale gelir. Hiperinflasyonla birlikte aşırı şişkin hale gelen akciğerler daha fazla esneyemez, hastanın derin nefes alması zorlaşır, solunum işi artar. Tüm bunların klinik yansıması ise nefes darlığı ve efor kapasitesinde azalma olur (Şekil 1). Hiperinflasyonun düzeltilmesi dispne yakınmasının azalmasına ve egzersiz kapasitesinin artmasına katkı sağlar (Şekil 2).

Bronkoskopik tedavi yöntemlerinde de temel amaç hiperinflasyonun düzeltilmesidir. Akciğer hacim azaltıcı cerrahi, yeni cerrahi yaklaşımlara rağmen postoperatif ciddi kardiyopulmoner komplikasyon riski taşıdığı için, torakotomi gerektirmeyen minimal invaziv bir teknik olan bronkoskopik hacim azaltma, optimum medikal tedavi ve pulmoner rehabilitasyona rağmen belirgin dispne yakınması devam eden KOAH'da artık önemli bir tedavi seçeneği haline gelmiştir⁽¹⁻⁴⁾.

Son yıllarda geliştirilen ve üzerinde çalışmaların devam ettiği pek çok bronkoskopik KOAH tedavi yöntemi mevcuttur. Bunların hepsinde de temel amaç hiperinflasyonun düzeltilmesidir. Bu yöntemlerden; valf, spigot, biyolojik dolgu maddesi ve termal buhar ablasyonunda bronş obstrüksiyonu ve buna bağlı gelişen atelektazi ile hiperinflasyon azaltılırken, koilde akciğer elastisitesinin restorasyonu sayesinde, hava yolu by-pass stent yönteminde, yeni havayolları aracılığıyla hava akımının yeniden düzenlenmesi ile ve hedef akciğer denervasyonu yönteminde de, parasempatik sinirin ablasyonu ve böylece bronkokonstriksiyonun azaltılması ile hiperinflasyonun azaltılması sağlanır.

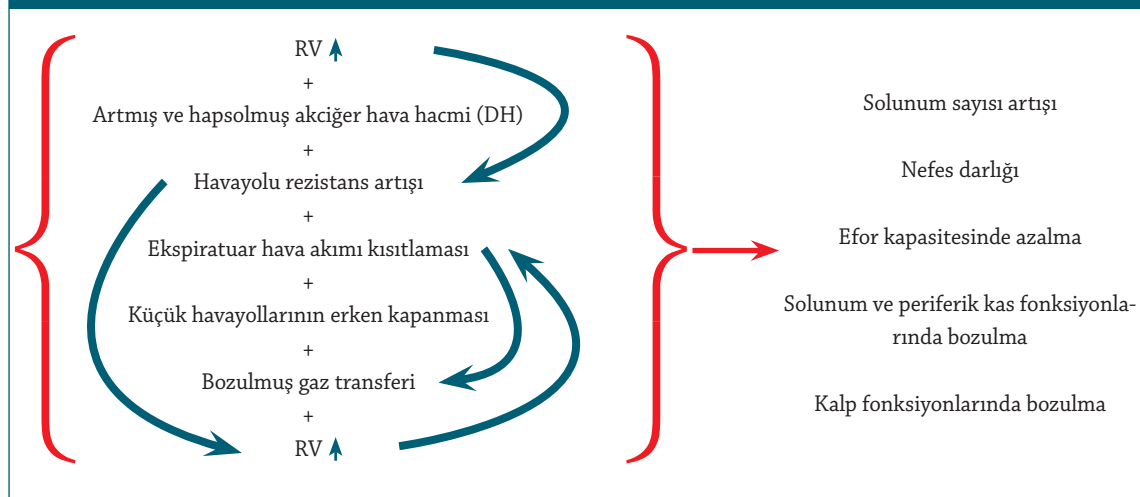
Hasta Seçimi

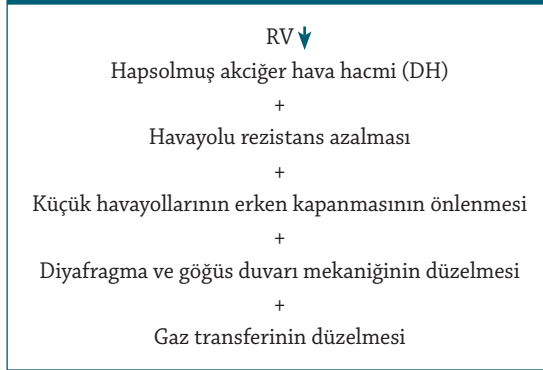
Amfizem fenotipli, optimal tedavi ve rehabilitasyona karşın semptomatik (mMRC > 1, altı dakika yürüme mesafesi 100-500 metre) olan ve solunum fonksiyon testlerinde hiperinflasyon bulguları olan sigara içmeyen KOAH hastalarında bronkoskopik akciğer volüm küçültücü tedavi (BLVR) düşünülebilir. Ancak klinik olarak önemli bronşektazi, geçirilmiş akciğer cerrahisi, ciddi hiperkapni ve/veya hipoksi, ağır difüzyon kaybı, ciddi pulmoner hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği veya performans ve surviyi önemli derecede etkileyen ciddi komorbidite halinde yapılmaması önerilmektedir (Tablo 1).

Şu anki kabul edilen hasta dahil edilme ve hariç bırakılma kriterlerinin yanında, dev büllöz amfizem, α -1 antitripsin eksikliğine (AATE) bağlı amfizem ve ileri amfizemli hastalarda BLVR'nin etkinliği ve güvenilirliği ihtilaflıdır.

İlk olarak Noppen ve ark., daha sonra Santini ve ark. dev büllöz amfizemli hastalarda da BLVR uy-

Şekil 1. KOAH semptom ve bulgularının fizyopatolojik temeli.



Şekil 2. Hiperinflasyonun düzeltilmesiyle gelişen değişiklikler.

gulaş ve spirometrik değerler, akciğer volümleri, 6-DYT ve SGRQ skorunda anlamlı iyileşme olduğunu bildirmiştir^(5,6). Bu çalışmalar sayesinde cerrahi riskler taşıyan büllöz amfizem hastalarında BLVR'ye daha ılımlı bakılmakla birlikte, cerrahinin önüne geçebileceğini söylemek henüz mümkün değildir.

Daha önceden AATE olması BLVR için bir dışlama kriteri idi. Çünkü daha önce NETT çalışmasında BVLR uygulanan AATE hastalarında FEV₁'de çok küçük bir artış olmuş, ancak iki yılda hastaların %20'si kaybedilmişti⁽⁷⁾. 2014 yılında Hillerdal ve ark. üst lob hastalığı olmayan homozigot AATE hastalarına uyguladıkları BLVR sonrası, altıncı ayda FEV₁'de %38 iyileşme kaydetmiş ve bu iyileşme 12. ayda da devam etmiştir⁽⁸⁾. Bu ve benzer, az sayıdaki çalışma AATE olgularında BVLR'nin rutin uygulanabilirliğini onaylamak için henüz yeterli olmamakla birlikte, definitif tedavi (transplantasyon) yapılamayan veya definitif tedavi bekleyen AATE olgularında artık BVLR'i düşümlenebilir hale getirmiştir.

İleri amfizemli hastalarda BLVR'nin etkinliği ve güvenilirliği bilinmemektedir. Bu konuda Darwiche ve ark. tarafından yapılan çalışmada, FEV₁ < %20 olan ileri amfizemli hastalarda da BLVR'nin güvenle uygulan-

bileceği, akciğer fonksiyonlarında ve egzersiz kapasitesinde iyileşme sağlanabileceği bildirilmiştir⁽⁹⁾.

Uygun hasta seçimi, BLVR tedavisindeki en önemli basamaktır. Kriterlere uymayan veya kısmi uyan hastalara uygulanan bronkoskopik tedavilerle hastaya zarar verilebilir, ciddi ekonomik kayıplara neden olunabilir.

Yöntem Seçimi

BVLR uygulayacağımız hastayı seçtikten sonra sıra, bu hastaya hangi işlemin uygulanacağını karar verilmesine gelir. Bunun için iki özelliğin değerlendirilmesi gerekir.

1. Amfizem dağılımı homojen mi, heterojen mi?

2. Kollateral ventilasyon var mı?

Önceleri, NETT çalışmasındaki bulgular doğrultusunda BLVR'den en çok heterojen amfizemli hastaların fayda göreceği düşünülüyordu. Heterojen olması, işlem sonrası kompanse edecek sağlam dokunun olması olarak yorumlanıyordu. Ancak daha sonra yapılan çalışmalarda görüldü ki, BLVR hem heterojen hem homojen amfizemli hastalara uygulanabilir^(10,11).

Heterojenite indeksi ya da heterojenite oranı bir bilgisayar programı ile hesaplanabilir. Hedef lob ile aynı taraftaki diğer loblara doku harabiyet durumlarına göre puan verilir. Doku harabiyeti, HRCT'deki < 910 HU olan piksel sayısı ve > 910 HU olan piksel sayısı oranlanarak hesaplanır. Doku harabiyetine göre her bir loba 0, 1, 2, 3 ve 4 puan verilir. Hedef lob ile aynı taraftaki diğer loblar arasındaki puan farkı 2 ve daha fazla ise heterojen amfizem olarak kabul edilir.

Heterojeniteden daha önemli olan kollateral ventilasyon olup olmamasıdır. Düşük heterojenite skora rağmen, yani homojen amfizemde, kollateral ventilasyonu olmayan ve BLVR yapılan hastalarda, > 350 mL total akciğer hacim azalması sağlanabilmiş olması da bu düşüncüyü desteklemektedir⁽¹²⁾.

Tablo 1. Hasta dahil edilme ve dışlama kriterleri (Herth et al. Respiration 2016;91:241-250).

Dahil edilme kriterleri	Dışlama kriterleri
KOAH-amfizem fenotip FEV ₁ = %20-45 beklenen RV > %150-175 beklenen RV/TLC > %58 Optimal medikal tedavi Aktif sigara içmeyen Postrehabilite Semptomatik (Mmrc > 1) 6 DYM 100-500 metre	Klinik olarak önemli bronşektazi Eski akciğer cerrahisi: lobektomi, pnömoektomi, akciğer transplantasyonu Oda havasında, deniz seviyesinde, ciddi hiperkapni (PCO ₂ > 60 mmHg) ve/veya hipoksi (PaO ₂ < 45 mmHg) DLCO < %20 beklenen Ciddi pulmoner hipertansiyon: Eko'da sağ ventrikül sistolik basıncı > 50 mmHg Konjestif kalp yetmezliği (sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu < %40) Performans ve surviyi önemli derecede etkileyen ciddi komorbiditeler İdame antikoagülasyon: Warfarin, DMAH, klopidogrel ve benzeri antiplatelet ajanlar, yeni oral antikoagülanlar.

Kollateral ventilasyon değerlendirmesinde toraks BT fissür analizi ve Chartis sisteminden faydalanılır. Gompelmann ve ark., retrospektif olarak Chartis sistem ile BT fissür analizini karşılaştırmış ve hedef akciğer volüm azalmasını öngörmeye benzer tanısal performansa sahip olduğunu saptamıştır (BT sensitivitesi %86, spesifitesi %61, Chartis sensitivitesi %75, spesifitesi %79)⁽¹³⁾. Buna karşın, pulmonolog ve radyologların katıldığı bir başka çalışmada, BT ile fissür bütünlüğünü değerlendirmede uyumluluk vasat-orta olarak tespit edilmiştir⁽¹⁴⁾. STELVIO çalışmasında ise her iki yöntem birden kullanılmış ve BT ile fissür bütünlüğü bozulmamış olarak saptanan hastaların %15'inde Chartis sitem ile kollateral ventilasyon olduğu saptanmıştır⁽¹¹⁾.

Chartis sisteminde, bronkoskopi ile hedef akciğer segmentine ulaşılır. Kateterin ucunda bulunan balon şişirilir. Segment obstrükte edilir. Böylece havanın hem girişi hem çıkışı engellenir. Hava sadece kateterin santralindeki lümeninden çıkabilir. Spontan solunum sırasında kateterden çıkan hava akımı ve hızı grafik halinde görüntülenir. Hava akımında azalma olması önemsiz kollateral ventilasyonu gösterir. Aşağıda yer alan chartis sistem ve kollateral ölçümü ile ilgili şekil Herth ve ark.'nın yayınından alınmıştır (Şekil 3).

Heterojenite ve kollateral ventilasyon değerlendirildikten sonra sıra hangi yöntemin uygulanacağını karar verilmesine gelir. Homojen amfizemlilerde, koil, biyolojik dolgu maddeleri (sealant), havayolu by-pass stent veya kollateral ventilasyon olmadığı tespit edilmişse endobronşiyal valf (EBV) uygulanabilir. Heterojen amfizemlilerde, kollateral ventilasyon yoksa, ilk tercih EBV olmalıdır. Kollateral ventilasyonu olan hastalarda da akciğer harabiyetine bakılır. Düşük doku harabiyeti olanlara koil implan-

tasyonu, yüksek doku harabiyeti olanlara ise, sealant ya da termal buhar ablasyonu önerilir.

Şu ana kadar bahsedilen hasta seçiminden, uygulanacak olan BLVR tekniğine kadar tüm basamaklar aşağıda, Kumar ve ark.'nın yayınladığı bir derlemeden alınan algoritim ile özetlenmiştir (Şekil 4).

BLVR Yöntemleri

I. Bronşiyal bloke edici araçlar

1. Valf

- Endobronşiyal valf (EBV); Zephyr valf
- İntrabronşiyal valf (IBV); Spiration valf

2. Spigotlar

II. Parankimal araçlar

- Coil (sarmal teller)
- Biyolojik dolgu maddeleri (Sealant)
- Termal buhar ablasyonu

III. Ekstraanatomik by-pass araçları

- Havayolu by-pass stentleri

IV. Hedef akciğer denervasyon

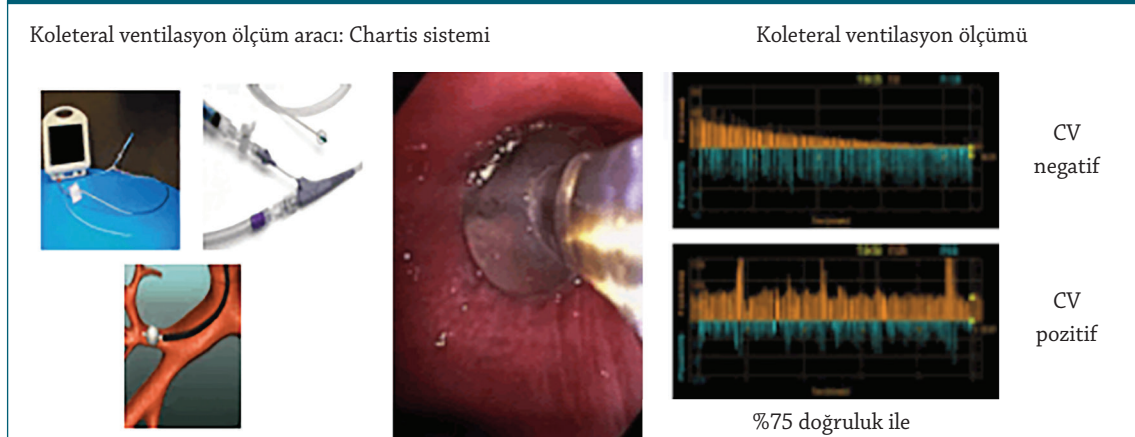
I. BRONŞİYAL BLOKE EDİCİ ARAÇLAR

1. Valf

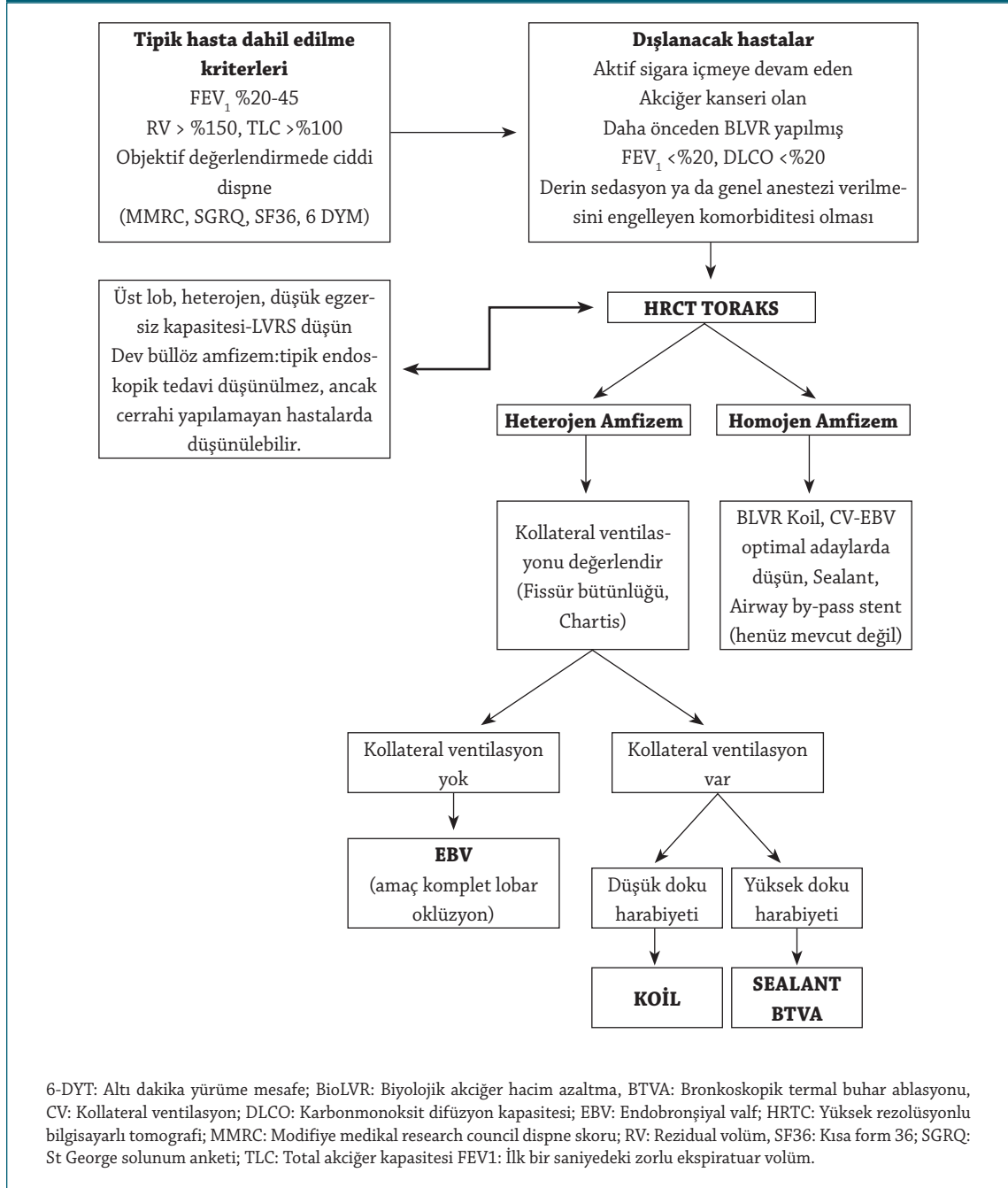
Bronkoskopik akciğer hacim azaltıcı teknikler arasında en çok çalışılan teknik valf implantasyonudur.

a. Endobronşiyal valf (EBV); Zephyr valf: Nitinol gövdeye oturtulmuş silikon kapakçıklardan oluşur. Kapakçıklar tek yönlü çalışır (Şekil 5). Hedef lob bronşünün çapına uygun çaptaki EBV, standart bronkoskopun çalışma kanalından özel fleksible bir kateter ile hedef loba yerleştirilir.

Şekil 3. Chartis sistem ile kollateral ventilasyon ölçümü. CV: Kollateral Ventilasyon (Herth et al ERJ 2013 (41) 302-8).



Şekil 4. Hasta seçimi ve optimum BLVR tekniği ile ilgili algoritim (Kumar et al. Clin Pulm Med 2016; 23: 169-78) .



Valf tek yönlü çalıştığı için, bloke edilen loba hava giremez ama lob içindeki sekresyonlar ve ekspirasyonda hava dışarı çıkar. Böylece lobar atelektazi gelişir. İşlem sonrası valfin yer değiştirmemesi için, uygun çaplı valf kullanılması önemlidir. İstenildiğinde de valf tekrar çıkartılabilir.

Bronkoskopik akciğer hacim azaltıcı teknikler arasında en çok çalışılan teknik EBV implantasyonudur.

“Endobronchial Valve for Emphysema Palliation Trial” (VENT), EBV ile yapılan ilk klinik çalışmadır⁽¹⁵⁾. EBV uygulanan 214 heterojen amfizemli hasta ile standart medikal tedavi alan 101 hastanın karşılaştırıldığı bu çalışmada, FEV₁’de istatistiksel olarak anlamlı artış olmasına karşın, klinikte anlamlı bir iyileşme olmamıştır. BeLieVerHIFI ise ilk sham kontrollü çalışmadır. BT ile interlobar fissür bütünlüğünün

Şekil 5. Nitinol gövdeye oturtulmuş silikon kapaklıktan oluşan endobronşiyal valf.



korunduğu saptanan ve EBV ile unilateral komplet oklüzyon yapılan hastalarda, sham grubuna göre FEV₁, 6-DYT ve difüzyon kapasitesi istatistiksel olarak anlamlı artmış, SGRQ skorunda ise istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme olmamıştır⁽¹⁶⁾.

STELVIO çalışmasında ise kollateral ventilasyon hem BT hem Chartis sistem ile değerlendirilmiş, kollateral ventilasyonu saptanan hastalar çalışmaya alınmamıştır. EBV uygulanan grupta kontrol grubuna göre, FEV₁, FVC, 6-DYT, SGRQ anlamlı iyileşme olmuştur⁽¹¹⁾. STELVIO'da yaşam kalitesinde ve yürüme mesafesindeki iyileşmenin BeLieVeRHIFI'ye göre daha belirgin olduğu bildirilmiştir. Ardışık EBV uygulaması ile ilgili olarak, ardışık bilateral yaklaşımın solunum fonksiyonlarını iyileştirmek için değerli bir strateji olabileceğini ifade eden çalışmalar mevcuttur^(17,18). LIBERATE adlı, çok merkezli heterojen amfizemli hastalarda EBV uygulanan, Chartis sistem ile kollateral ventilasyonun değerlendirildiği çalışmanın sonuçları ise beklenmektedir.

Valf ile hacim azaltma işlemi sonrası KOAH alevlenmesi, hemoptizi, pnömotoraks gibi komplikasyonlar görülebilir. Total atelektazi için interlobar kollateral ventilasyonun olmaması gerekir. Kollateral ventilasyon ne kadar az ise işlem o kadar başarılı olur. Diğer taraftan işlemde en çok fayda görecekt olan bu hastalar aynı zamanda en çok pnömotoraks riski taşıyan hastalardır⁽¹⁹⁾. Bu nedenle işlem sonrası ilk 48-72 saat yakın monitörizasyon önerilmektedir.

Sonuç olarak, akciğer hacim azaltıcı EBV tekniğinin amfizemdeki başarısı klinik araştırmaların ötesinde kanıt düzeyine ulaşmıştır. Ağır amfizemi ve hiperinflasyonu olan, BT ile iyi seçilmiş ve Chartis sistemi ile kollateral ventilasyonun olmadığı tespit edilmiş hastalarda, EBV pulmoner fonksiyonu, egzersiz kapasitesini, yaşam kalitesini artırır.

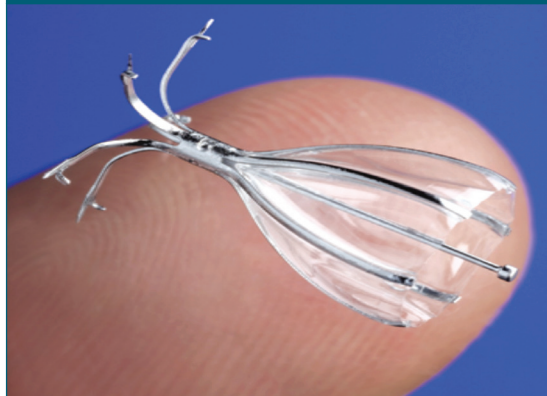
b. İntrabronşiyal valf (IBV); Spiration valf: Nitinol iskelet üzerine giydirilmiş poliüretan membrandan oluşur, şekli şemsiyeyi andırır (Şekil 6). EBV gibi farklı boyutları vardır. Hedef lobun boyutuna uygun intrabronşiyal valf seçilir ve EBV gibi bronkoskopik olarak yerleştirilir. Valf hava girişini engellerken, hava ve sekresyon drenajına çeperinden izin verir.

Wood ve ark. IBV uyguladıkları çalışmada, fizyolojik parametrelerde bir değişiklik olmadığını, yaşam kalitesinde iyileşme olduğunu, komplikasyon oranının %17 olduğunu bildirmiştir⁽²⁰⁾. Springmeyer ve ark. bilateral üst loba IBV uyguladıkları çalışmada, obstrükte edilen loblarda ortalama 294 mL hacimde azalma ve yaşam kalitesinde belirgin düzelme olduğunu bildirmiştir⁽²¹⁾. İşlemin en ciddi komplikasyonu pnömotoraks olmuş ve en sık sol üst lobun tüm segmentlerinin bloke edilmesi halinde gelişmiştir. Sternman ve ark. pnömotoraks riski nedeniyle IBV ile inkomplet oklüzyon yapmış, fonksiyonel parametrelerde ve yaşam kalitesi anketinde anlamlı iyileşme sağlayabilmişlerdir⁽²²⁾. Eberhart ve ark., unilateral tam obstrüksiyon ile bilateral parsiyel obstrüksiyonu kıyaslamış, unilateral tam obstrüksiyonun, bilateral parsiyel obstrüksiyona göre daha etkili ve üstün olduğunu, pnömotoraks riskinin de kabul edilebilir düzeyde olduğunu bildirmiştir⁽²³⁾.

2. Spigotlar

Bronş duvarına tutunmak için yanlarda çıkıntıları olan silikondan yapılan ve üç farklı boyutta üretilen tıkaçlardır (Şekil 7). Aslında uzamış kaçağı olan pnömotoraks tedavisinde kullanılmak üzere geliştirilmişlerdir. Bu anlamdaki etkinliği pek çok çalışma ile kanıtlanmış olmasına karşın hacim azaltıcı tedavideki etkinliği henüz kanıtlanmış değildir⁽²⁴⁾. Bronkoskopik hacim azaltıcı tedavi amaçlı kullanımı

Şekil 6. Nitinol iskelet üzerine giydirilmiş poliüretan membrandan oluşan, şemsiye şeklindeki IBV.



Şekil 7. Spigot.

genellikle tercih edilmemektedir. İşlemin en sık karşılaşılan komplikasyonu olan pnömoninin ise oklüde olan bronştan sekresyonların drene olamamasına bağlı olduğu düşünülmektedir.

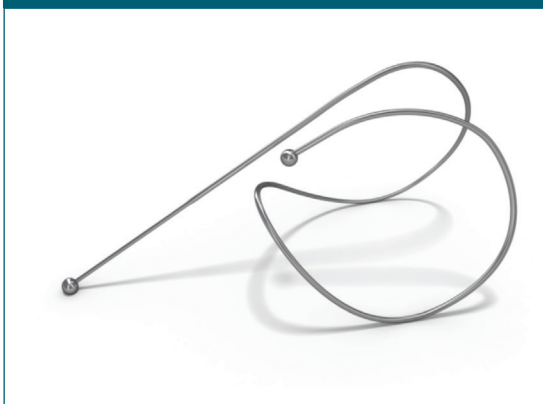
II. PARANKİMAL ARAÇLAR

1. Koil (Sarmal Teller)

Elastik recoili bozulmuş olan akciğer parankiminin koil ile büzülmesi yoluyla sağlanan hacim küçültme işlemidir (Şekil 8). Valfte olduğu gibi lob obstrüksiyonu olmadığı için, interlobar kollateral ventilasyon olup olmaması önemli değildir.

İşlem floroskopi eşliğinde yapılır. Klavuz tel ile hava-yolu uzunluğu ölçülür. Taşıyıcı kateter ile koil hesaplanan uzunluğa kadar ilerletilir. Kateterin çekilmesi ile koil katetere yüklenmeden önceki orijinal şekline döner ve böylece koil lobu çekerek akciğer hacminin azalmasını sağlar.

Herth ve ark. tarafından yapılan çalışmada, 11 hastaya 21 işlem yapmış, her hasta için 4.9 ± 0.6 koil kullanılmış, 7-11 ay takip sonrası, endoskopik hacim azaltma işlemi olarak koilin uygulanabilir ve güvenilir bir yöntem olduğu sonucuna ulaşılmıştır⁽²⁵⁾. Hete-

Şekil 8. Koil.

rojen amfizemli hastalarda bilateral koil uygulayan Slebos ve ark.'da, altıncı ay sonunda solunum fonksiyon testinde, 6-DYT ve SGRQ'da anlamlı iyileşme olduğunu bildirmiştir⁽²⁶⁾. Yine bilateral koil uygulayan Deslee ve ark. solunum fonksiyon testi, 6-DYT ve SGRQ anlamlı iyileşme olduğunu ve bu iyileşmenin 12. ayın sonunda da devam ettiğini bildirmiştir⁽²⁷⁾. Hartmann ve ark., 38 hastada BLVR-koil uygulamış, bazal değerlere göre görülen iyileşmelerin (6-DYT, SGRQ, mMRC) üç yılın sonunda da devam ettiğini bildirmiştir⁽²⁸⁾. Fransadan çok merkezli, randomize kontrollü bir çalışmada (REVOLENS), altıncı ayda BLVR grubunun kontrol grubuna göre 6-DYT'nde 54 metre artış gelişen hasta sayısı bakımından daha üstün olduğu bildirilmiştir⁽²⁹⁾. Daha geniş randomize kontrollü bir çalışma olan RENEW çalışmasına toplam 30 merkezden 315 hasta alınmış ve 12 aylık takip sonunda, 6-DYT'nde ≥ 25 metre artış koil grubunun %40'ında, kontrol grubunun %26.9'unda saptanmış, iki grup arasında ortalama FEV₁ değişim ve SGRQ skorunda iyileşme koil grubu lehine olmuş, majör komplikasyonlarda koil grubunda kontrol grubuna göre daha fazla görülmüştür⁽³⁰⁾.

Ülkemizden, Gülşen ve ark.'nın yaptığı koil uygulanan 40 hastalık çalışmada, altıncı ayda, pulmoner fonksiyonlarda ve yaşam kalitesinde anlamlı iyileşme kaydedilmiş, FEV₁'de 150 mL, 6-DYT 48 metre artış, reziduel volümde %14.5, SRGQ skorunda 10.5 puan, CAT skorunda 7.5 puan azalma olmuştur⁽³¹⁾.

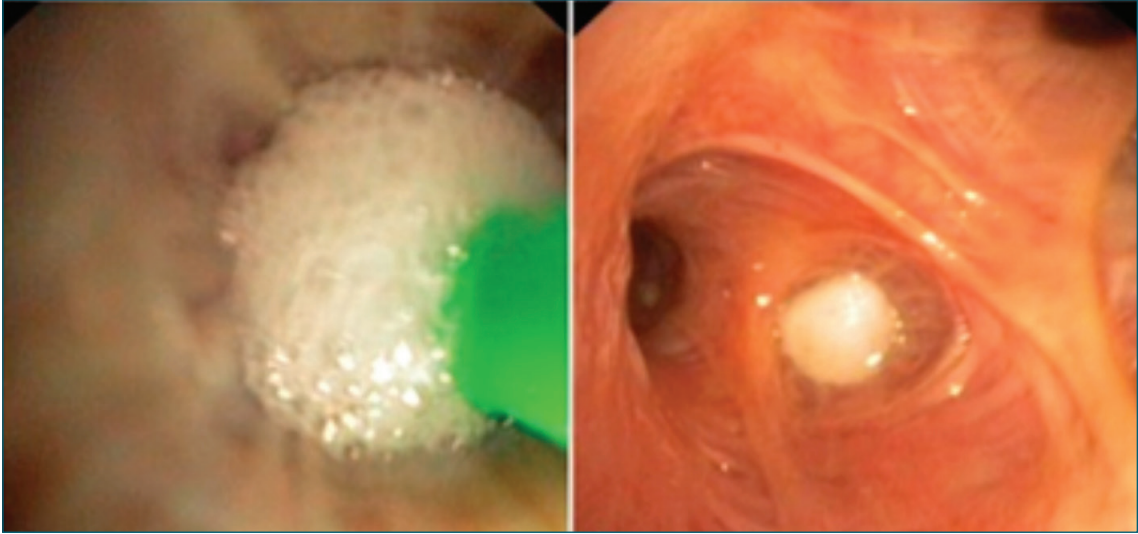
Kısa süre önce yayınlanan, şu ana kadar yapılmış altı bronkoskopik hacim azaltıcı koil tedavisi çalışmasının meta-nalizinde, koilin kollateral ventilasyondan bağımsız olması ve heterojen amfizemli hastaların yanı sıra homojen amfizemli hastalara da uygulanabilir olması gibi avantajlarının olduğu ve kabul edilebilir güvenlik profiline sahip olduğu bildirilmiştir⁽³²⁾.

Koil implantasyonu sonrası en sık görülen komplikasyonlar; KOAH alevlenmesi, alt solunum yolu enfeksiyonları, pnömoni, hemoptizi ve pnömotoraktır^(33,34). Valfte pnömotoraksın sebebi kollateral ventilasyon iken koilde pnömotoraksın sebebi koilin neden olduğu akciğer perforasyonudur.

2. Biyolojik Dolgu Maddeleri (Sealant)

Biyolojik dolgu maddeleri (Sealant) akciğer hacim azaltıcı etkisini yol açtığı doku remodelling ile sağlar (Şekil 9). Sealant tek lümenli kateter ile 2-4 subsegmente uygulanır, köpük akciğer dokusuna yapışır, hava ve su rezorbe olur, uygulanan segmentte inflamasyon, kollateral ventilasyondan bağımsız olarak atelektazi ve fibrozis gelişir.

Şekil 9. Biyolojik dolgu maddeleri (Sealant) (Mineshita M. E, et al, *Respirology* (2014) 19, 1126–1137).



Iftakhar ve ark., tüm BVLr yöntemlerinin etkinliğini değerlendirdiği meta-analizde en etkin yöntemin sealant ile yapılan BVLr olduğunu bildirmiştir⁽³⁵⁾. İşlem sonrası KOAH alevlenmesi ile işlem öncesi CRP seviyeleri arasında ilişki olduğunu saptayan Ören ve ark., bu hastaların antibiyotik profilaksisinden fayda görebileceğini öne sürmüştür⁽³⁶⁾.

Sealant sonrası geçici nodül, konsolidasyon, kavitasyon gibi pulmoner değişiklikler görülebilir. Lieberman ve ark. biyolojik sealantta bu değişikliklerin çoğunluğunun üç ay içinde gerilediğini, sentetik sealantta da bu değişikliklerin çoğunun zaman içinde gerilediğini, ancak bazılarının ise büyüyüp maligniteyi taklit edebileceğini bildirmiş ve bu konuda radyologları uyarmıştır⁽³⁷⁾.

Sonuç olarak, bu yöntemde kullanılan sentetik hidrojel içeriğinde ve uygulama yönteminde yapılacak değişikliklerle biyolojik dolgu maddelerinin rutin klinik uygulamaya girebileceği öngörülmektedir.

3. Termal Buhar Ablasyonu

Termal buhar ablasyonu, sıcak su buharıyla tetiklenen lokal inflamasyon ve sonrasında gelişen fibrozis sayesinde amfizemli lobun volümünün azaltılmasıdır. Hedef segment girişinde şişirilen balon sayesinde buharın diğer alanları etkilemesi önlenir. 75°C ısıtılmış su buharı verilir, üç dakika beklenir. Diğer hedef segmentlere de işlem aynı şekilde uygulanır (Şekil 10). Sıcak su buharının neden olduğu inflamatuvar reaksiyonun fibrozis ile sonuçlanması daha sonra olacağı için, akciğer volümünde azalma ancak 8-12 hafta sonra gerçekleşir. İşlem kollateral ventilasyon- dan bağımsız ve geri dönüşsüzdür.

Yapılan çalışmalar, erken ve geç dönem sonuçlar bronkoskopik termal buhar ablasyonunun hacim azaltıcı işlem olarak kullanılabilecek etkin ve güvenilir bir yöntem olduğunu göstermektedir^(33,34,38). Ancak bu yöntemin uygun vaka sayısına ulaşmış randomize kontrollü çalışmalarla desteklenmeye ihtiyacı vardır.

Bronkoskopik termal buhar ablasyonunda, işlemden sonraki iki-dört hafta içinde ateş, öksürük, balgam, nefes darlığı, laboratuvar testlerinde inflamatuvar belirteçlerde artış, akciğer grafisinde radyopasiteler ve KOAH alevlenmeleri görülebilir. Bu nedenle hastaların yakın takibi, profilaktik antibiyotik ve steroid verilmesi önerilmektedir.

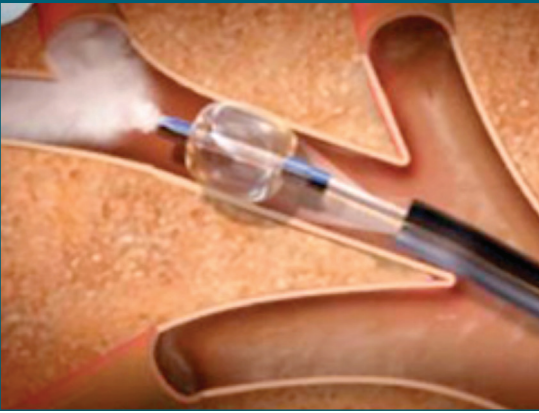
III. EKSTRA ANATOMİK BY-PASS ARAÇLARI

1. Havayolu By-Pass Stentleri

Homojen amfizemli hastalarda hapsolmuş havanın boşaltılması için geliştirilmiş bir başka BLVR yöntemi de havayolu by-pass stent uygulamasıdır. İşleminde paslanmaz çelik, silikon ve fibrotik yanıtı engellemek için paclitaxel içeren stentler kullanılır. Amaç hava hapsinin olduğu amfizemli alanlara yerleştirilen stentler ile hapsolmuş havanın yeni yollar ile atılmasını sağlamaktır.

Randomize, çift-kör çok merkezli, sham kontrollü EASE çalışmasında, bölgesel hava hapsinde akut azalmaya karşı korunmuş uzun dönem etkinliği gösterilememiştir. Üçüncü ay mortalite oranları, stent ilişkili komplikasyonları nedeniyle de güncel pratikte henüz uygulama alanı bulamamıştır⁽³⁹⁾.

Şekil 10. Termal buhar ablasyonu.



IV. HEDEF AKCİĞER DENERVASYONU

Aslında hacim azaltıcı bir işlem değildir. Akciğer innervasyonu yapan parasempatik sinirin ablasyonu ile antikolinergik ilaç tedavisi ile sağlanan etkiye benzer şekilde bronkokonstriksiyonun azaltılması sağlanır. Hedef bronşa sekiz noktadan radyofrekans (15-20 watt) verilir. Slebos ve ark., 20 watt ile 15 watt'a göre daha iyi sonuçlar (vital kapasite, endürans ve SGRQ da anlamlı iyileşme) elde etmiştir⁽⁴⁰⁾. Oluşan ısının havayolunun iç yüzünü etkilememesi için soğutucu kullanılır. Genellikle bilateral ve adım adım uygulanır. Advers olay olarak KOAH alevlenmesi, anafilaktik reaksiyon, göğüs ağrısı, gastroparezi, komplikasyon olarak bronş perforasyonu, stenoz görülebilir.

Sonuç olarak, optimal medikal tedavi ve rehabilitasyona rağmen semptomatik olan KOAH hastalarında, cerrahiye göre daha az mortalite ve morbidite oranlarına sahip, bronkoskopik akciğer hacim azaltıcı tedavi artık önemli bir tedavi seçeneği olarak kabul görmüştür. Kısa ve kısmen uzun dönem sonuçları etkin ve güvenilir olduğunu göstermesine karşın, hasta seçimi ve yöntem seçiminde titiz davranılmaz ise hastaya yarar yerine zarar verilebileceği, ciddi ekonomik kayıplara neden olunabileceği akıldan çıkartılmamalıdır.

KAYNAKLAR

1. Cooper JD, Patterson GA, Sundaresan RS, et al. Results of 150 consecutive bilateral lung volume reduction procedures in patients with severe emphysema. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;112:1319-29.
2. 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.

3. 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.
4. 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.
5. Noppen M, Tellings JC, Dekeukeleire T, et al. Successful treatment of a giant emphysematous bulla by bronchoscopic placement of endobronchial valves. *Chest*. 2006;130:1563-5.
6. Santini M, Fiorelli A, Vicidomini G, et al. Endobronchial treatment of giant emphysematous bullae with one-way valves: a new approach for surgically unfit patients. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2011;40:1425-1431.
7. Stoller JK, Gildea TR, Ries AL, et al. National Emphysema Treatment Trial Research Group. Lung volume reduction surgery in patients with emphysema and alpha-1 antitrypsin deficiency. *Ann Thorac Surg*. 2007;83:241-251.
8. Hillerdal G, Mindus S. One- to four-year follow-up of endobronchial lung volume reduction in alpha-1-antitrypsin deficiency patients: a case series. *Respiration*. 2014;88:320-328.
9. Darwiche K, Karpf-Wissel R, Eisenmann S et al. Bronchoscopic Lung Volume Reduction with Endobronchial Valves in Low-FEV1 Patients. *Respiration* 92. Epub date: 2016/11/14.
10. Herth FJ, Eberhardt R, Gompelmann D, et al. Radiological and clinical outcomes of using Chartis_ to plan endobronchial valve treatment. *Eur Respir J* 2013;41:302-8.
11. Herth FJ, Nitschmann S. Bronchoscopic lung volume reduction in emphysema without collateral ventilation : STELVIO trial. *Internist* 2016;57(7):735-736.
12. Herth FJ, Eberhardt R, Gompelmann D, et al. Radiological and clinical outcomes of using Chartis_ to plan endobronchial valve treatment. *Eur Respir J* 2013;41:302-8.
13. Gompelmann D, Eberhardt R, Slebos DJ, et al. Diagnostic performance comparison of the Chartis system and high-resolution computerized tomography fissure analysis for planning endoscopic lung volume reduction. *Respirology* 2014; 19:524-30.
14. Koenigkam-Santos M, Puderbach M, Gompelmann D, et al. Incomplete fissures in severe emphysematous patients evaluated with MDCT: incidence and interobserver agreement among radiologists and pneumologists. *Eur J Radiol*. 2012;81:4161-4166.
15. Sciurba FC, Ernst A, Herth FJF, et al, VENT Study Research Group. A randomized study of endobronchial valves for advanced emphysema. *N Engl J Med* 2010;363:1233-44.
16. Davey C, Zoumut Z, Jordan S, et al. Bronchoscopic lung volume reduction with endobronchial valves for patients with heterogeneous emphysema and intact interlobar fissures (the BellieVer-HiFi study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2015; 386(9998):1066-73.
17. Alfonso F, Antonio D, Marco A, et al. Sequential Bilateral Bronchoscopic Lung Volume Reduction With One-Way Valves for Heterogeneous Emphysema. *Ann Thorac Surg* 2016;102:287-94.

18. Fiorelli A, D'Andrilli A, Anile M et al. Sequential Bilateral Bronchoscopic Lung Volume Reduction With One-Way Valves for Heterogeneous Emphysema. *Ann Thorac Surg* 2016;102(1):287-294.
19. Gompelmann D, Herth FJF, Heussel CP, et al. Pneumothorax nach endoskopischer Ventiltherapie. *Pneumologie* 2014;68:V454.
20. Wood DE, McKenna RJ Jr, Yusem RD, Sterman DH, Ost DE, Springmeyer SC, et al. A multicenter trial of an intrabronchial valve for treatment of severe emphysema. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;133:65-73.
21. Springmeyer SC, Bolliger CT, Waddell TK, Gonzalez X, Wood DE. Treatment of heterogeneous emphysema using the spiration IBV valves. *Thorac Surg Clin* 2009;19:247-53.
22. 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.
23. 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.
24. Gasparini S, Zuccatosta L, Bonifazi M, Bolliger CT: Bronchoscopic treatment of emphysema: state of the art. *Respiration* 2012; 84: 250-263.
25. Herth FJ, Eberhardt R, Gompelmann D, et al. Bronchoscopic lung volume reduction with a dedicated coil: a clinical pilot study. *Therapeutic Advances in Respiratory Disease* (2010) 4(4) 225-231.
26. 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.
27. Deslee G, Klooster K, Hetzel M, et al. Lung volume reduction coil treatment for patients with severe emphysema: a European multicenter trial. *Thorax* 2014;69(11):980-6.
28. Hartman JE, Karin K, Gortzak K, et al. Long-term follow-up after bronchoscopic lung volume reduction treatment with coils in patients with severe emphysema. *Respirology* (2015) 20, 319-326.
29. Deslee G: Lung volume reduction coil treatment improves exercise capacity at 6 months in severe emphysema: Preliminary results of the randomized control trial REVOLENS. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;191:A6364
30. Sciurba FC, Criner GJ, Strange C, et al. Effect of Endobronchial Coils vs Usual Care on Exercise Tolerance in Patients With Severe Emphysema: The RENEW Randomized Clinical Trial. *JAMA* 315(20):2178-89.
31. Gulsen A, Sever F, Girgin P, et al. Evaluation of bronchoscopic lung volume reduction coil treatment results in patients with severe emphysema. *Clin Respir J* 2015; 00: 000-000. DOI:10.1111/crj.12387.
32. Slebos DJ, Hartman JE, Klooster K, et al. Bronchoscopic Coil Treatment for Patients with Severe Emphysema: A Meta-Analysis. *Respiration*. 2016;91(3):264.
33. Herth FJF, Eberhardt R, Ernst A, et al. The efficacy of bronchoscopic thermal vapor ablation in patients with upper lobe emphysema: the impact of heterogeneity of disease. *ATS* 2010 [abstract: 5167].
34. Herth F, Valipour A, Grah C, et al. Treating the most diseased segments in patients with severe emphysema: 6 months results from the STEP-UP Randomized Controlled Trial (RCT) [abstract 4864]. *ERS* 2015.
35. Iftikhar IH, McGuire FR, Musani AI. Efficacy of bronchoscopic lung volume reduction: a meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2014;9:481-491.
36. Oren F, Dror R, Elad G, et al. Airway bacterial colonization and serum C-reactive protein are associated with chronic obstructive pulmonary disease exacerbation following bronchoscopic lung volume reduction
37. Lieberman S, Shulimzon TR, Davidson T et al. Long-term Imaging of the Lungs After Sealant Bronchoscopic Lung Volume Reduction. *J Thorac Imaging* 2016 31(6): 391-397
38. Snell GI, 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.
39. Shah PL, Slebos DJ, Cardoso PFG, et al. Bronchoscopic lung-volume reduction with Exhale airway stents for emphysema (EASE trial): randomised, sham-controlled, multicentre trial
40. Slebos DJ, Klooster K, Koegelenberg CF, et al. Targeted lung denervation for moderate to severe COPD: a pilot study. *Thorax* 2015;70:411-9.