

# KOAH TEDAVİSİNDE VALF VE SARMAL İLE HACİM KÜÇÜLTÜCÜ İŞLEMLER

## VOLUME REDUCTION PROCEDURES IN COPD WITH VALVES AND COILS

### Muhammet Reha Çelik

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, Malatya, Türkiye

e-mail: muhammet.celik@inonu.edu.tr

DOI: 10.5578/tcb.2017.020

### Özet

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) endüstrileşmiş ve gelişmekte olan ülkelerde en yaygın hastalıklardan biridir. Hava yolu tıkanıklığı ve amfizemle birlikte, akciğerde ve göğüs duvarı hareketlerinde bozulmaya yol açan hiperenflasyona neden olur.

Akciğer hacim küçültme (LVR) teknikleri, gaz değişimi üzerinde kötü etki oluşturan akciğer alanlarının rejeksiyonu, kollabe edilmesi veya hava yollarının tıkanması yoluyla solunum mekaniklerinin düzeltilmesini amaçlar. Akciğer hacim küçültücü cerrahide izlenen yüksek morbidite ve mortalite oranları nedeniyle geliştirilmiş bulunan bronkoskopik valf ve sarmal tedavilerinin güvenilirliği ve işe yararlığı konusunda yayınlar olmakla birlikte, üzerinde daha geniş, kontrollü ve spesifik çalışmaların yapılması gerekmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Bronkoskopi, hacim küçültme, valf, coil, sarmal

### Abstract

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in one of the most common diseases in industrialized and developing countries. Airway obstruction and emphysema together causes impairment in lungs and thoracic wall dynamics due to hyperinflation.

Lung volume reduction (LVR) procedures intend to restore ventilatory mechanics via obstruction of the bronchial system or resection and/or collapse of the lung areas that disrupt gas exchange. Increased mortality and morbidity rates in lung volume reduction surgery have led to development of bronchoscopic valve and coil treatments. Although safety and efficacy of the bronchoscopic lung volume reduction procedures have been shown in many studies, inevitably larger and controlled studies are needed.

**Keywords:** Bronchoscopy, volume reduction, valves, coils

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) endüstrileşmiş ve gelişmekte olan ülkelerde en yaygın hastalıklardan biridir. Tamamen geri dönüşümlü olmayan, hava akımındaki kısıtlılıkla karakterize olup, akciğerde zararlı partikül ve gazlar nedeniyle ortaya çıkan anormal iltihabi cevapla oluşan ilerleyici bir hastalıktır (1,2). Bu tanımlama, kronik bronşit ve amfizem de dahil olmak üzere, farklı patofizyolojik durumları içermektedir. Kronik bronşit, takip eden en az iki yıl içerisinde, en az üç ay boyunca devam eden günlük prodüktif öksürük bulunması durumuyken; amfizem, terminal bronşiollerden daha distaldeki hava yollarının kalıcı, patolojik genişlemesi olarak tanımlanmıştır (3,4). Küçük hava yollarında anormallikler sıklıkla görülebilir (5,6). Hastaların çoğunda bu üç patolojik durum bir arada izlenmektedir (4).

Hastalığın ilerlemesiyle hava yolu tıkanıklığına bağlı olarak gaz değişimi bozulmakta, dispne, iş göremezlik ve solunum yetmezliği gelişmektedir (1,2). Sonuç olarak hastada ya solunum yetmezliği sebebiyle ya da kalp hastalığı veya akci-

ğer kanseri gibi sıklıkla eşlik eden diğer durumlar nedeniyle ölüm gerçekleşmektedir (7,8). KOAH'ın tahmini prevalansı; Amerika Birleşik Devletleri KOAH surveyans değerlendirmesi, ERS ve GOLD tarafından yayınlanan çalışmalarda yaklaşık 7-19 olarak bildirilmiştir (9-11).

Hava yolu tıkanıklığı ve amfizem birlikte, akciğerde ve göğüs duvarı hareketlerinde bozulmaya yol açan hiperenflasyona neden olur (12). Bozulmuş gaz değişimi, yüksek hacim etkisiyle akciğerlerin engellenmiş solunum mekaniği ve solunum kaslarının yetersizliği solunum işleminin yükünün artmasına neden olur. Soluk verme sırasında, elastik geri toplanma gücünün (elastic recoil) kaybolması ve dinamik hava yolu tıkanıklığı, intrensek ekspirasyon sonunda pozitif basınç (PEEP) oluşumuna ve hava hapsine yol açar. Bu durum yeterli alveoler ventilasyonun sağlanması için gerekli solunum çabasını artırır. Egzersiz sırasında solunum sayısının artması ekspiratuvar süreyi kısaltmakta ve hava hapsine neden olmaktadır. Hava hapsi inspiratuvar kapasiteyi

azaltmakta, bunu sonucunda dakika ventilasyonunun artırılabilmesi için solunum hızının artmasına ve kısır döngüyle hava hapsinin daha da artmasına yol açmaktadır. Oluşan hiperenflasyon diyafragmatik düzleşmeye ve buna bağlı solunum kaslarının yetersizliğiyle tablonun ağırlaşmasına neden olur. Fizyolojideki bu değişiklikler dispne ve düşük egzersiz kapasitesinin oluşumundan sorumludur.

KOAH tüm dünyada 4. en sık ölüm nedeni olmasının yanı sıra milyonlarca insanın hayat kalitesini önemli ölçüde bozan bir durumdur. Tedavide zararlı partiküllere maruziyetin önlenmesi, hastalığın ilerlemesinin durdurulması, semptomların giderilmesi, hayat kalitesinin düzeltilmesi, pulmoner rehabilitasyon programlarıyla egzersiz kapasitesinin artırılması, atakların sıklığının azaltılması, KOAH'a bağlı komplikasyonların önlenmesi ve tedavisi yoluyla mortalite oranlarının azaltılması amaçlanır (13). Buna yönelik olarak tedavi planı; risk faktörlerinin azaltılması, stabil hastalığa semptomatik yaklaşım, ilerlemiş hastalığa ve ataklara yönelik yaklaşımlar olarak belirlenmiştir. KOAH tedavisi dört ana başlık altında değerlendirilebilir:

1. Spesifik ve koruyucu tedavi,
2. Semptomatik tedavi,
3. Hastanın yaşamsal fonksiyonlarını düzelteren ancak akciğer fonksiyonları ve yapısına etkili olmayan tedavi,
4. Akciğer fonksiyonlarını düzeltme amaçlı cerrahi tedavi (14).

Uygulanan medikal tedaviye rağmen, hastaların büyük bir kısmı, ciddi ekonomik ve sosyal zarara yol açan fonksiyonel bozulma ve hayat kalitesinde düşme durumuyla karşı karşıyadır (15). Sigarayı bırakmak da dahil tüm medikal tedavilere rağmen yanıt alınamayan hastalarda iki cerrahi tedavi yöntemi seçenek olarak ortaya çıkmaktadır: Akciğer hacim küçültücü ameliyatlar (LVRS) ve akciğer transplantasyonu.

Başarılı ilk akciğer transplantasyonu 1983 yılında Toronto'da gerçekleştiğinden bu yana, ileri evre akciğer hastaları için umut vadeden bir tedavi olmuştur. Yine bu yıllarda tedaviye eklenen siklosporinle akciğer transplantasyonunun modern çağı başlamıştır. International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) verilerine göre, programa katılan merkezlerde 1995-2008 yılları arasında KOAH tanısı ile ( $\alpha_1$ -antitripsin eksikliği hariç) 8400'den fazla hastaya nakil uygulanmıştır ki bu sayı tüm akciğer transplantasyonu olgularının %36'sine tekabül etmektedir (16).

Akciğer transplantasyonunda en önemli prognostik faktör uygun hasta seçimidir. KOAH hastalarında mortalite riskinin belirleyicileri hakkında kesin bir kanı olmaması ve hatta ileri evre hastalarda bile uzun dönem sağkalımların görülebilmesi nedeniyle, hastaların tedavi sürecinde KOAH'a bağlı ölüm riskiyle transplantasyonun kendine ait sorunları arasında karar vermekte zorlanılmaktadır. Transplantasyon konusunda ISHLT (International Society for Heart and Lung Transplantation) tarafından alınan konsensus kararları da, yeterli sayıda randomize kontrollü çalışma bulunmadığından,

bu alanda çalışan uzmanların retrospektif değerlendirmeleri ile sağlanmaktadır (17).

Bekleme listesindeki hastaların operasyon önceliğini geçmiş yıllarda, listede beklediği süre belirlemektedir. Özellikle Amerika Birleşik Devletleri'nde olmak üzere, 2005 yılından sonra akciğer dağıtım politikası değişmeye başlamıştır. Tanımlanan yeni politika, net transplant çıkarı ve transplantasyon uygulanan veya uygulanmayan hastalardaki tahmini bir yıllık sağkalım kıyaslamalarına göre düzenlenmiştir (18). Bu sağkalım tahminleri, en önemlisi altta yatan hastalığın tanısı olmak üzere 12 klinik parametre değerlendirilerek yapılmaktadır. En yüksek transplant çıkarına sahip olacağı tahmin edilen hasta en öncelikli nakil adayı olarak belirlenmektedir. Bundan yola çıkarak, KOAH hastaları için artık öncelik oranları azalmaktadır. İdiyopatik pulmoner fibrozis ve kistik fibrozis gibi tanıları olan hastalar daha öncelik kazanmaktadır. KOAH hastaları ancak sigara bırakma, maksimal bronkodilatör tedavi, rehabilitasyon, uzun dönem oksijen tedavisi, endoskopik veya cerrahi akciğer hacim küçültücü işlemleri de içeren, optimal medikal ve cerrahi tedaviye rağmen kötüleşmeye devam ediyorlarsa transplantasyon adayı olarak belirlenmelidir (19).

Akciğer hacim küçültme (LVR) teknikleri, gaz değişimi üzerinde kötü etki oluşturan akciğer alanlarının rezeksiyonu, kollabe edilmesi veya hava yollarının tıkanması yoluyla solunum mekaniklerinin düzeltilmesini amaçlar. Sağlam akciğer, elastik geri toplanma gücünün düzelmesini sağlayacak şekilde göğüs kafesini doldurur ve dinamik hava yolu tıkanıklığı ve hava hapsini azaltır. Rezidüel hacmin azalması ile diyafragma etkili solunum işini sağlayacak şekil ve pozisyona ulaşır (20).

İlk defa Brantigan ve arkadaşları tarafından tanıtılan ve Cooper ve arkadaşları tarafından revize edilen LVRS, akciğer transplantasyonu için çok yaşlı (> 65 yaş) veya transplantasyon için bekleme listesinde uzun kalacağı düşünülen genç yaştaki seçilmiş hastalar için bir tedavi seçeneğidir (21,22). Cooper ve arkadaşları, FEV<sub>1</sub> değerlerinde %82'ye varan artış bildirmişlerse de, daha sonra gelen çalışmalarda daha düşük değerler rapor edilmiştir (23). Birçok araştırmacı 6 dakika yürüme mesafesinde yeterli artış olduğunu bildirmişlerdir (24). Benzer şekilde araştırmacılar, solunum hızında ve iş yükünde çok az değişiklik olmakla beraber, maksimal iş yükü, VO<sub>2</sub>'de kısa dönem artışlar rapor etmişlerdir. LVRS için seçilecek hastaların belirlenmesinde fonksiyonel, anatomik ve ektrapulmoner faktörler rol oynamaktadır. Günümüzde bu amaçla kullanılan kriterler Tablo 1'de özetlenmiştir. Birçok deneyimli merkezde yapılan çalışmalar, operatif mortalitenin düşük olduğunu (< %5) ve orta ve uzun dönemde, semptomlarda, akciğer fonksiyonlarında ve egzersiz kapasitesinde iyileşmeler olduğunu göstermiştir (25-27). National Emphysema Treatment Trial (NETT) çalışması seçilmiş hastalarda LVRS'nin etkili olduğunu gösterdiği gibi, hangi hastaların cerrahiden fayda göreceği ve hangilerinin komplikasyonlar yönünden artmış risk taşıdığını da bildirmiştir. Bu çalışmaya göre; bas-

**Tablo 1.** Akciğer hacim küçültücü ameliyatta endikasyon ve kontrendikasyonlar

	Endikasyonlar	Kontrendikasyonlar
Pulmoner fonksiyonlar	FEV <sub>1</sub> < %35 pred, RV/TLC > 0.65	FEV <sub>1</sub> < %20 pred, DLCO < %20 pred ve/veya Nonheterojen amfizem
Egzersiz kapasitesi	6 dakika yürüme mesafesi < 300 m	İleri derecede kondisyon yetersizliği ya da yatağa bağımlılık
Gaz değişimi		DLCO < %20 pred, PaCO <sub>2</sub> > 55 mmHg, PaO <sub>2</sub> < 55 mmHg
Pulmoner hemodinamik		Ppa > 35 mmHg
Amfizem morfolojisi	Heterojen	Nonheterojen ve DLCO < %20 pred, difüz bronşiektazi
Hasta özellikleri	> 80 yaş, yüksek komplians, sigarayı kesin bırakmış	Duygusal belirsizlik, madde bağımlılığı, sigara içmeye devam, abdominal obezite BMI > 35 kg/m <sup>2</sup> , BMI < 17.5 kg/m <sup>2</sup>
Komorbidite		KAH, KKY, tekrarlayan akciğer enfeksiyonları, ciddi osteoporoz, 2 yıldan daha az sağkalım beklenen neoplastik hastalık

FEV<sub>1</sub>: Bir saniyedeki zorlu ekspiratuvar volüm, RV: Rezidüel volüm, TLC: Total akciğer kapasitesi, DLCO: Karbonmonoksit difüzyon kapasitesi, PaCO<sub>2</sub>: Arteriyel karbondioksit basıncı, PaO<sub>2</sub>: Arteriyel oksijen basıncı, Ppa: Ortalama pulmoner arter basıncı, BMI: Body mass indeks.

kın olarak üst lob tutulumlu amfizem morfolojisine sahip ve düşük egzersiz kapasiteli hastalarda mortalite medikal tedavi uygulanan hastalardan daha düşüktür, üst lob tutulumlu amfizemin baskın olmadığı ve yüksek egzersiz kapasiteli hastalarda cerrahi mortalitenin yüksek olduğu bildirilmiştir (23).

LVRS, ilerlemiş, üst lob tutulumu baskın amfizemli hastalarda palyatif (kimi zaman sağkalımı artıran) bir cerrahi seçenek olarak düşünülmelidir. Tahmini FEV<sub>1</sub> değerleri %25 ile %40 aralığında olan ve hava yolu tıkanıklığı akciğer transplantasyonu önerilmesi için gereken değerden düşük olan hastalar için akla getirilmelidir. Tahmini FEV<sub>1</sub> değerleri %25'in altında olduğu halde her iki cerrahi girişim için de uygun olan hastalarda LVRS'nin öncelikle önerilmesi, transplantasyonun LVRS'nin başarısız olması ihtimali için saklanması uygun olabilir. Başarılı LVRS, transplantasyon ihtiyacını birkaç yıla kadar geciktirebilir ve hastanın fonksiyonel ve nutrisyonel durumunda iyileşme sağlanması için zaman kazandırabilir (28,29).

Akciğerde yer kaplayan büllerin rezeksiyonu iyi bilinen bir yöntem olsa da, ciddi amfizemde akciğer hacmini azaltmak ve sempromlarda düzelme sağlamak için birden çok wedge rezeksiyonların yapıldığı LVR ameliyatlarının yeri halen tartışmalıdır. Hastaya ve uygulamayı yapan merkeze göre değişmekle birlikte, tek taraflı veya çift taraflı torakotomiler ya da sternotomiyle yapılabileceği gibi video yardımcı cerrahi (VATS) ile de yapılabilmektedir.  $\alpha_1$ -antitripsin yetmezliği gibi homojen amfizeme yol açan hastalıklara kıyasla, cerrahi ile hastalıklı akciğer alanlarının (sıklıkla apeks) çıkarılabildiği heterojen amfizemde daha başarılı sonuçlar elde edilmektedir. Çok ciddi amfizemli hastalarda (FEV<sub>1</sub> veya D<sub>L</sub> co < %20 predicted) sağkalım kötüdür. Bu hastalarda akciğer nakline kontrendikasyon oluşturacak bir durum varlığında LVRS uygulanabilir (23).

Erken postoperatif dönemde semptomlarda ve solunum fonksiyonlarında oksijen kullanımı ihtiyacını azaltan ya da tamamen ortadan kaldıran bir düzelme sıklıkla görülür. Bu durum, hava yollarının üzerindeki baskının kalkması, hava yolu direnci ve solunum işinin azalması sonucunda oluşur (30). Bu sayede oto-PEEP (intrensek PEEP) dramatik olarak düşer ve beraberinde dinamik komplians artar (31). Erken postoperatif dönemde izlenen bu sonuçlar cesaret verici olsa da solunum fonksiyonlarındaki bu düzelme geçicidir.

Akciğer transplantasyonunun KOAH hastalarının sağ kalımında faydası konusunda gruplar farklı sonuçlar elde etmişlerdir. Bu konuda yeni ve yeterince detaylı bir çalışma Thabut ve arkadaşları tarafından düzenlenmiştir (32). Transplantasyon uygulanan ve uygulanmayan hastalarda bireysel risk faktörlerinin incelenmesine dayanan bir model geliştirilerek sağkalım analizleri yapılmıştır. Bütün parametreler içerisinde en göze çarpan risk faktörleri; oksijen ihtiyacı, mekanik ventilatör ihtiyacı, 6 dakika yürüme mesafesi, pulmoner hipertansiyon varlığı ve tahmini FEV<sub>1</sub> olarak saptanmıştır. Thabut ve arkadaşları KOAH hastalarının sağkalımında transplantasyonun %50 oranında fayda sağladığını bildirmişlerdir.

Akciğer hacim küçültücü cerrahi sonrası üç aylık mortalite oranı %5-10 seviyesindedir ve cerrahi komplikasyon oranı %60'a yakındır (33). Postoperatif erken dönem mortalitesinin ve morbiditesinin yüksek olması nedeniyle LVRS sınırlı sayıda hastada uygulanmaktadır (12,23). En sık görülen komplikasyonlar; reentübasyon (%21.8), aritmiler (%18.4), pnömoni (%18.2), yoğun bakım ünitesine yeniden yatırılma gerekliliği (%11.7) ve trakeostomidir (%8.2). Hastaların %90'ında medyan 7 gün boyunca hava kaçağının devam ettiği gösterilmiştir (34). Üstelik bu yüksek morbidite ve mortaliteye rağmen cerrahi, uzun dönem faydaları garanti

etmemektedir. İki yıl sonunda en çok fayda gören alt grubu oluşturan (hastaların %30'u) hastalarda egzersiz kapasitesinde 10 w'dan daha yüksek bir artış sağlanabilmişken, hastaların sadece %48'i St. George solunum anketi skorunda 8 puandan daha fazla bir azalma olduğunu ifade etmiştir (23).

Gerek akciğer nakli ve gerekse LVRS ameliyatlarındaki yüksek morbidite ve mortalite oranları nedeniyle, amfizemli hastalarda akciğer hacmini küçültmek amacıyla minimal invaziv yöntemler gündeme gelmiştir. Bu amaçla geliştirilen bronkoskopik hacim küçültücü girişimlerin her biri farklı bir fizyolojik mekanizmaya dayanarak etki göstermektedir. Buna bağlı olarak, hava yolu by-pass stentleri homojen amfizemli hastalarda kullanılırken, termal buhar ablasyonu heterojen amfizemde etkilidir. Biyolojik dolgular ve sarmallar ise hem heterojen hem de homojen amfizemde kullanılmıştır.

Bronkoskopik girişimler kabaca iki grupta değerlendirilebilir (13):

1. Geri dönüşümlü hava yolu girişimleri. Bu grup endobronşiyal valfleri, endobronşiyal sarmalları ve transbronşiyal stentleri içerir. Bu gruptakiler, komplikasyon gelişmesi halinde potansiyel olarak geri çıkarılabilir.
2. Bu grupta, termal buhar ablasyonu ve biyolojik LVR gibi enflamatuvar/fibrotik yanıt oluşturarak ya da distal hava yollarının kalıcı tıkanması ile etki gösteren geri dönüşümsüz hava yolu girişimleri yer alır.

Bu girişimler içerisinde; kollateral havalanma etkinliğini azaltmakta ve klinik uygulamadaki faydalarını sınırlamakta olduğu halde en fazla kanıta dayalı bilgi endobronşiyal valfler ile ilgilidir. Öte yandan yaygın kullanımı ve randomize çalışmaları bulunmamakla birlikte hacim küçültücü sarmallar kollateral havalanmadan etkilenmedikleri için öne çıkmaktadır. Her iki uygulama için hasta seçimini, yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (HRCT) ve solunum fonksiyon testlerinin analizlerine dayanmaktadır.

### **Tek Yönlü Endobronşiyal ve İntrabronşiyal Valfler**

Tek yönlü valfler ile bronkoskopik akciğer hacim küçültme (BLVR), en fazla hasar görmüş akciğer alanlarını, nefes alma sırasında havayla dolmasını engelleyecek ancak bu alanlardaki sekresyon ve rezidüel havanın çıkışına izin verecek şekilde tıkamayı amaçlar (35). Bu teknik fizyolojik olarak LVRS ile aynı amacı güttüğü ve akciğerin amfizem nedeniyle destrükte olmuş spesifik alanlarını hedeflediği için özellikle heterojen amfizemde etkilidir (36-40).

BLVR tedavisinde arzulanan fayda LVRS ile elde edilen faydaya benzer. Pulmoner fonksiyonlardaki düzelme için; diyafragma ve göğüs duvarı mekaniklerinin düzeltilebilmesi amacıyla hiperenfasyonun azaltılması, ekspiratuvar hava akımını artırabilmek amacıyla elastik geri toplanma gücünün artırılması, kan gazı değerlerinin düzelmesi ve alveoler gaz değişiminin iyileştirilmesi amacıyla ventilasyon/perfüzyon dengesinin sağlanması amaçlanır (41). Bunun yanı sıra Zou-

mot ve arkadaşları BLVR ile göğüs kafesi kompartmanlarının senkron olmayan hareketlerini azaltarak solunum mekaniklerini düzelttiğini göstermişlerdir (42). BLVR'nin dinamik hiperenfasyonu azaltarak ekzersiz sırasında oluşan solunum sıkıntısını azalttığı, ekzersiz sırasında oluşan kardiyovasküler yanıtı iyileştirdiği bildirilmiştir (43). BLVR işleminde geleneksel düşünce, amfizemli alanların atepektazi oluşacak şekilde tıkanmasıdır (38,40). Atepektazi oluşumu, sağkalım süresinin uzaması ve akciğer fonksiyonlarının iyileşmesiyle ilişkili bulunmuştur (44).

Halen piyasada gerek yapıları ve gerekse uygulama şekilleri itibarı ile 3 farklı valf bulunmaktadır: EBV veya Zephyr valf (Pulmonx Inc., Palo Alto, California, USA), IBV valf (Spiration Inc., Redmond, Washington, USA) ve Miyazawa valf (Novatech, La Ciotat, France). Bunlardan ilk ikisi kendiliğinden açılabilir özelliktedir ve bir taşıma seti vasıtasıyla fiberoptik bronkoskop içinden uygulanabilmektedir. Miyazawa valf ise sabit şekle sahip olduğu için rijid bronkoskop içerisinden gönderilen fiberoptik bronkoskop yardımıyla yerleştirilmektedir (45).

### **Zephyr Valf-Endobronşiyal Valf**

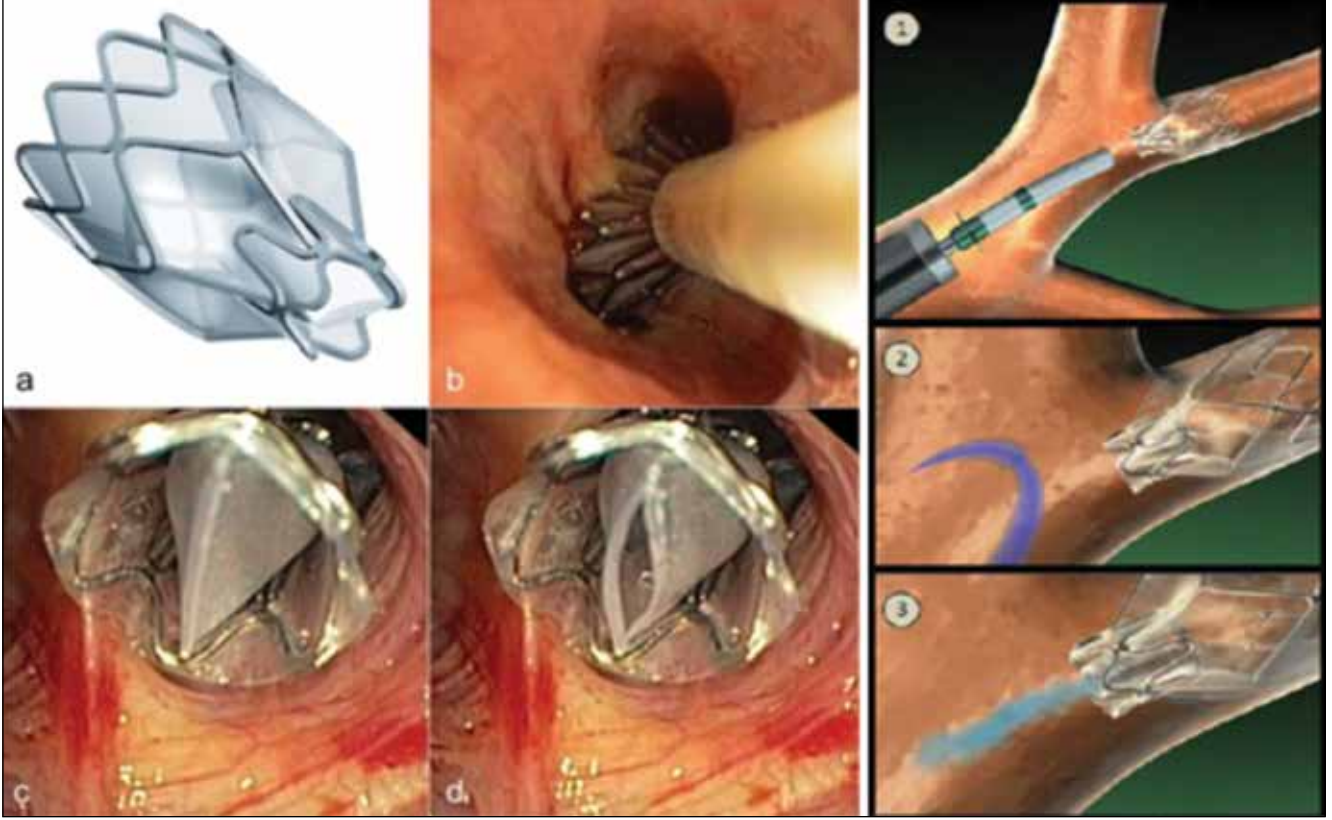
Zephyr valfler (EBV), içinde bir çift silikon membran bulunan ve yine silikon ile kaplı nitinol stentlerdir. Uygulamada en sık kullanılan ve hakkında en çok araştırma yapılan BLVR yöntemidir. Balık ağı şeklindedir ve distal hava yollarından hava veya mukus atılacağı zaman dışında kapalı durumdadır (Şekil 1) (46). Zephyr valflerin taşıyıcı sistemlerinin segmental bronşlar için 4.0-7.0 mm ve lobar bronşlar için 5.5-8.5 mm dış çapları olan iki boyutu bulunmaktadır. Ayrıca kateterin ucunda valf uzunluğunu gösteren bir işaret bulunmaktadır. Kendiliğinden genişleyebilen yapısı ve düzensiz dış yüzeyi sayesinde bronşa tutunur. Yerleştirme esnasında ilk basamak bu işaretleri kullanarak valf boyutuna karar vermektir (47). İyi yerleştirilmemiş valfler bronşu tıkayacağı gibi, öksürmeyle atılabilirler.

### **Spiration Valf-Intrabronşiyal Valf**

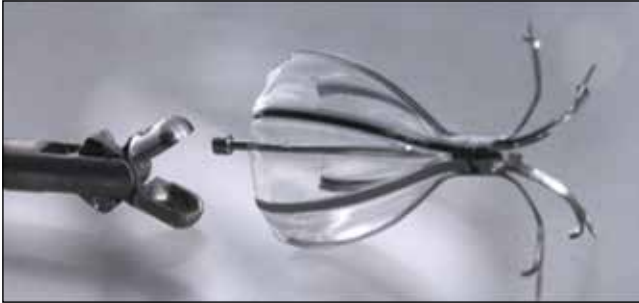
Spiration firması ürettiği valfi "intrabronşiyal valf" olarak pazarlamaktadır. İntrabronşiyal valf (IBV), üzeri poliüretan membran kaplı şemsiye şekilli dizayn edilmiş nitinol implanttır ve üç boyutu mevcuttur (5,6 ve 7 mm) (Şekil 2). Bronşiyal duvara çapa şeklindeki 5 uzantısı ile tutunur ve ortasında bulunan uzantısı ile tutularak yerleştirilir veya çıkarılabilir. Hedeflenen segment bronşuna izotonik serum dolu bir kalibrasyon balonu yerleştirilir. Balonu doldurmak için gereken salin yardımıyla uygun boyut belirlenir (48). Eğer valf olması gerekenden büyük seçilmiş ise bronş içinde uygun şekilde yerleşmeyebilir. Küçük valfler ise bronş içinde periferde doğru migrasyon göstererek, bitişindeki subsegmental hava yolunun açık kalmasına neden olabilir.

### **Miyazawa Valf**

Dış yüzeyinde bulunan çıkıntılar ile bronş duvarına tutunan, silikon malzemeden üretilmiş ördek gagası şeklinde



Şekil 1. Endobronşiyal valf (zephyr valf).



Şekil 2. Spiration (IBV) valf.

implantlardır. İlerlemiş amfizemli 12 hastada yapılan ilk çalışmada tedavi edilen lobda hacim azalması (birinci ayda 17.7 ve 6. ayda %12) yanı sıra hayat kalitesi ve egzersiz kapasitesinde artış (6 dakika yürüme testinde birinci ayda %47 ve 6. ayda %57) gösterilmiştir (47). Diğer başarılı sonuç ise bir olgu sunusudur ve uygulama hakkında yeterli sayılara ulaşabilen çalışma bulunmamaktadır (45).

LVRS'de gözlenen morbidite ve mortalite BLVR tekniklerinin gelişmesindeki en önemli faktördür. En deneyimli merkezlerde bile LVRS'nin 90 gün mortalitesi %4 olarak bildirilmiştir (49). Uzun hastanede yatış süreleri bildirilmiş olup, uzamış hava kaçağı (%46), pnömoni (%11), mekanik ventilatör desteği gerekliliği (%7) ve tekrarlayan cerrahi gereksinimi (%6) en sık görülen komplikasyonlardır.

Bronkoskopik valf uygulamaları LVRS ile karşılaştırıldığında ciddi amfizemli hastalarda daha güvenli bir uygulama olarak öne çıkmaktadır. Toplamda 362 hastanın tedavi gördüğü randomize çalışmalarda endobronşiyal valf grubunda dört hastada ölüm gerçekleşmişken (%1.1), kontrol gruplarda ise 90 gün içinde görülen bir ölüm olgusu bildirilmiştir (n=183, %0.5) (47,48, 50-53). Zephyr valf kullanılan randomize kontrollü çalışmaları derleyen raporlarda, majör komplikasyon olarak ölüm, solunum yetmezliği, valflerin distalinde pnömoni, masif hemoptizi, pnömotoraks ve 7 günden uzun süren hava kaçağı gelişebildiği bildirilmiştir (50,51). On iki ay sonunda kümülatif komplikasyon oranı valfle tedavi edilen grupta %10.3, kontrol grubunda ise %4.6 (p= 0.17) olarak saptanmıştır ki, bu komplikasyonların büyük çoğunluğunu KOAH alevlenmesi oluşturmuştur.

Pnömotoraks valf yerleştirilmesiyle direkt ilişkili asıl komplikasyon olarak saptanmıştır. Başlangıçta bilateral üst lobların total tıkanması şeklindeki IBV uygulamaları, yüksek pnömotoraks oranları ve gelişen üç erken ölüm nedeniyle modifiye edilmiştir. Bu nedenle sağ tarafta bir adet subsegment bronşu, sol tarafta ise lingula bronşunu açık bırakacak şekilde inkomplet tıkanma yoluna gidilmiştir (48,52,53). Bu değişiklik ile pnömotoraks oranlarında anlamlı bir düşüş sağlanmakla birlikte, işlemde elde edilmesi umulan atelettazi insidansı da beraberinde azalmıştır. Pnömotoraks riskinin atelettazi gelişen hastalarda yüksek olduğu gösterilmiştir. Gompel-

mann ve arkadaşları European Respiratory Society 2012 yıllık kongresinde, EBV uyguladıkları 96 hastanın 41'inde hedeflenen lobda hacim azalması (TLVR) sağladıklarını, bu hastaların da 8'inde pnömotoraks geliştiğini, uzun vadede takipleri yapılabilen 6 hastada en iyi faydayı elde ettikleri bildirmiştir.

Ciddi amfizemi bulunan ancak rastgele seçilmiş hastalarda endobronşiyal valf uygulamalarında elde edilen fayda beklendiği kadar yüksek olmamıştır. Üç yüz yirmi bir hastanın randomize edildiği (220 hastaya valf tedavisi uygulanırken, 101 hasta kontrol grubu olarak belirlenmiştir) Kuzey Amerika VENT Çalışmasında (The Endobronchial Valve for Emphysema Palliation Trial), birincil fayda olarak belirlenen birinci saniye zorlu ekspiratuvar hacim (FEV<sub>1</sub>) değerlerindeki, standart medikal tedaviye oranla gözlenen iyileşme ancak %4.3 (%95 CI 1.4-1.72) oranında sağlanabilmiştir ki bu da yalnızca 34.5 mL artışa tekabül etmektedir (50). Klinik uygulamadaki değerini gösteren diğer parametrelerde de anlamlı kabul edilemeyecek ölçüde az iyileşme gösterilebilmiştir: St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) ortalama -2.8, (CI -4.7 ile 1.0) puan düşerken, 6DYT ortalama 9.3 m (CI 0.5 ile 19.1) artmıştır. Aynı randomize çalışmanın Avrupa kolunda da (n= 171) benzer sonuçlar elde edilmiştir (51). Bütün hastalarda sağlanan fayda düşük olmakla birlikte, hastaların belirli bir alt grubunda FEV<sub>1</sub> değerlerinde %20'nin üzerinde iyileşme gözlenmiştir. Benzer şekilde egzersiz kapasitelerinin ve hayat kalitelerinin de arttığı görülmüştür.

Erken dönem olgu serilerinde de benzer şekilde egzersiz kapasitesi ve pulmoner fonksiyonlarda iyileşme daha çok lobar atelektazi gelişen (%24.9) hastalarda gözlenmiştir (36,37,39,40,54). İşlem sonrası hedeflenen lobda kollaps izlenmemesine rağmen hayat kalitesi ve egzersiz kapasitesi kısmi bir iyileşme göstermiş ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (55,56). Hastaların büyük çoğunluğunda lobar atelektazinin gelişmemesi teknik, anatomik sebepler ve hastalığın morfolojisiyle açıklanabilir. Teknik sebepler, lobar bronşa valfin uygun şekilde yerleştirilmemesinden kaynaklanan kaçak ya da bronş yanına açılan bir segmenter dalın açık kalması ile ilişkili operatör bağımlı sebeplerdir. Her iki VENT çalışmasında da 331 hastanın sadece 162'sinde (%48.9) atelektazi gelişmiştir.

Erken dönem çalışmalarda EBV'ler tek ya da her iki akciğere de uygulanmaktaydı. Wan ve arkadaşları, tek akciğere EBV uygulanan hastaların her iki akciğere uygulananlara oranla daha fazla fayda gördüğünü gösterdiler (56). Tek taraflı uygulama, fayda sağlanabilmesi için her iki akciğerin de ameliyat edilmesini gerektiren LVRS'den anlamlı olarak farklıdır. Teorik olarak, tek taraflı EBV'den sonra, karşı taraf akciğerin ekspansiyon olarak hedeflenen loba bası yapmasıyla daha iyi sonuç elde edilmektedir. Bu çalışmada her iki akciğerin EBV ile tedavi edilmesi durumunda komplikasyonların arttığına gösterilmesi üzerine, EBV genellikle tek akciğere uygulanmaya başlanmıştır.

Diğer taraftan interlobuler kanallar yoluyla oluşan kolateral havalanma başarıyı belirleyen faktörlerden biridir. Bu

kanallar Kohn porları, Lambert'in tarif ettiği alveoler kanallar ve terminal bronşiyoller arasında Martin tarafından bulunan aksesuar bağlantılar şeklinde olabilir (57). Bu alternatif yollar, lobun retrograd hava akımı ile dolmasına ve bronş girişinin valf ile tıkalı olmasına rağmen, distalde kalan akciğerin havalanmasına neden olurlar. Bunun yanı sıra, akciğerde amfizemin yol açtığı tahribat, loblar arasındaki bariyerin ortadan kalkmasına neden olabilir. Porların ve kanalların düşük akım kanalları olduğu düşünülürse, bu ikinci mekanizmanın daha önemli bir rol oynadığı düşünülebilir. Bu nedenle, her bir hastada endobronşiyal valf tedavisinin başarısı lobar fissürlerin tam olmasına bağlıdır.

Zephyr endobronşiyal valflerin kullanıldığı iki randomize çalışmada da interlobar fissürlerin tam olup olmadığına göre sonuçlar değerlendirilmiştir (50,51). Sonuçlar göstermiştir ki, fissürleri intakt olan hastalarda (ince kesit bilgisayarlı tomografide %90'dan fazla intakt olduğu değerlendirilen hastalar) endobronşiyal valf uygulamalarının daha iyi sonuçlar verdiği saptanmıştır. Ancak her iki VENT kohort çalışmasında, 331 hastadan sadece 123 tanesinde fissürlerin tam olduğu görülmüştür (%37). Avrupa çalışmasında hastaların sadece üçte birinde interlobar fissürler intakt izlenmiştir. Benzer şekilde her iki çalışmada da, kontrol grubu veya valflerin iyi yerleştirilemediği hastalarla yüksek rezolüsyonlu BT ile yapılan kıyaslamalarda FEV<sub>1</sub> değerlerinin daha iyi olduğu gösterilmiştir.

VENT sonuçlarının retrospektif olarak değerlendirildiği bir çalışmada, EBV uygulamasının başarısı ile hedef lobun hacim küçültülmesi (target lobe volume reduction-TLVR) arasında anlamlı ilişki gösterilmiştir (58). TLVR > %50 olan hastalarda BODE endeksinde en az 1 puan iyileşmektedir. Çalışma aynı zamanda 350 mL ve üzerindeki TLVR değerlerinin EBV uygulamasının başarısı gösteren bağımsız bir gösterge olduğunu bildirmiştir.

Lobar bronşun tam tıkanmasının önemi, her iki üst lobun inkomplet tıkanacağı IBV uygulama grubu ile bronkoskopinin IBV yerleştirilmeksizin uygulandığı kontrol grubu arasında, elde edilen fayda açısından karşılaştırıldığı randomize bir çalışmada, inkomplet tıkanmanın yeterli fayda sağlamadığı gösterilmiştir (52). Her ne kadar IBV uygulanan loblarda ölçülebilir bir hacim azalması saptanmış olsa da (yaklaşık 200 mL), hayat kalitesi, akciğer fonksiyonları ve egzersiz kapasitesinde kontrol grubu ile karşılaştırıldığında belirgin bir iyileşme sağlanamamıştır (59).

Daha az sayıda hastanın randomize edildiği bir diğer IBV çalışmasında, hastalar fissürün komplet ya da inkomplet olmasına göre karşılaştırıldığında farkın valf seçiminden değil, tedavi stratejisinden kaynaklandığı gösterilmiştir (60). IBV ile bronşun tam tıkanacağı şekilde tedavi edilen 11 hastanın 7'sinde lobar atelektazi izlenirken, bilateral üst lobların inkomplet tıkanacağı kontrol grubundaki 11 hastanın hiçbirinde atelektazi gelişmemiştir. Tek taraflı komplet tıkanan grupta FEV<sub>1</sub>'de %21.4 ve 6DYT'de 48.9 m artışın yanı sıra SGRQ'de 11.8 puan düşüş sağlanırken, tam tıkanmayan hasta gru-

bunda FEV<sub>1</sub>'de %24 ve 6DYT'de 52.3 m azalma ile SGRQ değerlerinde 2.1 puan kötüleşme saptanmıştır.

Fissür bütünlüğünün değerlendirmesini sağlayan metodlar genellikle yüksek rezolüsyonlu BT'lerin rekonstrükte edilerek radyologlar tarafından değerlendirilmesine dayanmaktadır (50,51,61). Değerlendirmeler uzmanların deneyimlerinden doğrudan etkilenmektedir ve sıklıkla değerlendirmeyi yapan uzmanlar (radyolog ve pulmonolog) arasında anlaşmazlıklar doğmaktadır (62). BeLieVeR-HiFi çalışmasında fissürün komplet olduğu bildirilmiş olmasına rağmen 4 hastada EBV uygulamasından fayda sağlanamamıştır (61).

Chartis Pulmoner Değerlendirme Sistemi (Pulmonx, Inc.), hedef lob içinde interlobuler kollateral ventilasyon (KV) bulunup bulunmadığını belirleyen bir metottur. Ucunda balon bulunan bir kateter hedef lobun bronşuna yerleştirilir. Balon EBV'yi taklit etmek üzere şişirilir ve distalinden gelen hava akımı miktarı ölçülür. Ölçüm sırasında hava akımı giderek azalıyor KV bulunmadığı ortaya konur (63). Çok merkezli bir çalışmada Chartis sisteminin kesinliği %75 olarak bildirilmiştir. Bunun dışında, valf tedavisinden bir ay sonra KV bulunmayan hastalarda FEV<sub>1</sub> değerlerinin %16 (753 mL) yükseldiği, KV bulunan hastalarda FEV<sub>1</sub> değerlerindeki yükselmenin sadece %1 (99 mL) olduğu (p= 0.0013) gösterilmiştir (64).

Bununla birlikte, hava yollarının anatomisindeki farklılıklar ve yoğun sekresyonlar nedeniyle kollateral ventilasyon, hastaların %10'unda Chartis sistemi kullanılarak saptanamamıştır. Böyle durumlarda KV değerlendirmesi için HRCT çekilmesine ihtiyaç doğabilir (65). Birkaç çalışmada Chartis sistemi ve HRCT ile KV değerlendirmeleri karşılaştırılmıştır. 350 mL'den daha fazla TLVR elde edilmesi amaçlandığında Chartis ve HRCT birbirine yakın sonuçlar vermektedirler. Gompelmann ve arkadaşlarına göre bu noktada doğruluk oranları, Chartis sisteminde %74, HRCT'de %77'dir (66).

Yakın zamanda, STELVIO çalışması olarak da bilinen, tek merkezli randomize kontrollü bir çalışmada HRCT ve Chartis sistemi hasta taramasında kombine olarak kullanılmıştır (67). Chartis sistemine göre KV olmayan ve HRCT ile interlobar fissürün intakt olduğu 68 hasta, EBV uygulanmak (n= 34) veya standart tedavi almak (n= 34) üzere randomize edilmiştir. Altı ay sonra EBV uygulanan hastalarda FEV<sub>1</sub> ortalama %26.5 artarken, kontrol grubunda bu artış %3.6 olarak (p< 0.001) saptanmıştır.

Valf uygulamalarında görülen komplikasyonlar KOAH alevlenmesi, hemoptizi, pnömotoraks ve valfin yer değiştirmesi olarak sıralanabilir. Pnömotoraks en sık görülen komplikasyondur. Gompelmann ve arkadaşları, hedeflenen lobda ateletazi oluşturma başarısı ne kadar yüksek ise pnömotoraks oluşma riskinin de birlikte arttığını bulmuşlardır (68). Aynı şekilde pnömotoraks gelişen hastalar EBV tedavisinden daha yüksek fayda elde etmektedirler. Pnömotoraks gelişen hastalar yakın takip edilmeli, gereğinde tüp torakostomi uygulanmalıdır (69). Klinik semptomları kötüleşen hastalarda bir ya da daha fazla valfin çıkarılması ya da erken cerrahi

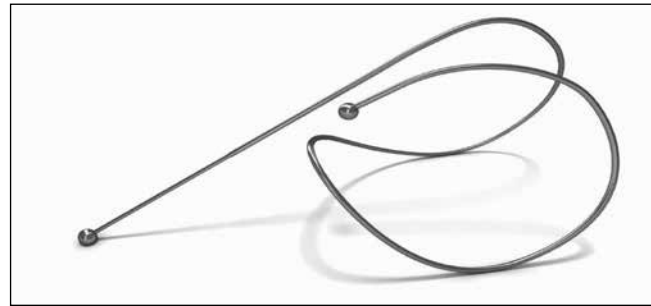
müdahale gerekli olabilir. EBV ve IBV benzer işlem sonrası komplikasyonlar içermektedir.

Endobronşiyal valflerin kullanımıyla ilgili halen 5 büyük çalışma verisi mevcuttur. Bu çalışmalarda (BeLieVeR HiFi 2015, IMPACT 2016, STELVIO 2015, VENT EU 2012 ve VENT US 2010), toplam 703 hasta standart medikal tedavi uygulanan hastalarla karşılaştırılmıştır. Gruplar arasında akciğer fonksiyonları (FEV<sub>1</sub>, FVC, RV, TLC, RV/TLC), hayat kalitesi (SGRQ) ve egzersiz kapasitesi (6DYT) açısından EBV lehine istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edilmiştir. Mortalite oranları açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmama ile birlikte, EBV uygulanan grupta komplikasyon oranları daha yüksek bulunmuştur.

Endobronşiyal valflerle ilgili randomize kontrollü çalışmalar devam etmektedir. Hasta görüntülemenin optimize edilmesine dair çalışma (LIBERATE NCT01796392), uzun dönem sonuçların değerlendirileceği LIVE çalışması (NCT01580215), hafif ve orta dereceli KOAH'da valf tedavisinin yerini belirlemek üzere düzenlenen REMODEL çalışması (NCT01969734) halen devam eden çalışmalardır. IBV uygulamalarıyla ilgili olarak, hedef lob bronşunun total olarak bloke edilmesinin değerlendirildiği EMPROVE çalışmasının (NCT01812447) ve SVS çalışmasının (NCT01989182) sonuçları beklenmektedir.

### Hacim Küçültücü Sarmallar

Bronkoskopik hacim küçültücü girişimlerde kullanılan Nikel-Titanyum (nitinol) alaşımli sarmallar (The PrePneu coil, PneumRx, Mountain View, CA, USA), hava yolu içine yerleştirilerek, gerek heterojen ve gerekse homojen amfizemli olgularda, hastalıklı akciğer alanlarının havalanmasının engellenmesi amacıyla dizayn edilmiştir (70,71). Halen üç farklı boyda sarmal tel kullanılmaktadır (100 mm, 125 mm ve 150 mm). Sarmal teller amfizemli akciğere ortalama 10 adet yerleştirilirler (8-12). Tercihen genel anestezi altında fiberoptik bronkopsopiyle girişim uygulanır. Hedeflenen amfizemli alanların hava yollarına skopi altında kılavuz tel üzerinden ilerletilen bir kateterle ulaşılır. Kılavuz tel çekildikten sonra kateter içerisinden, yükleme esnasında düz şekilde olan sarmal teller ilerletilir. Bronşiyal lümen içerisinde, şekil hafızalı sarmal teller orijinal dizayn edilmiş şeklini alarak amfizemli akciğer alanının komprese olmasını, buna bağlı hava yollarının kılmasını ve elastik geri toplanmanın artmasını sağlar (Şekil 3). Bu sayede amfizemli alanlardaki hacim azaltılarak, bası altında kalmış sağlıklı akciğer dokularının havalanma-



Şekil 3. Endobronşiyal sarmal (coil).

sı sağlanır (72). Bunun yanı sıra, rezidüel hacimdeki azalma sayesinde diyafragma ve solunum kaslarının hareketlerinde iyileşme olması amaçlanmaktadır. Her bir işlem esnasında hastanın tek akciğerine müdahale edilir. Karşı taraf akciğere de uygulama yapılacaksa 1-4 ay sonra yapılması planlanır.

Bu tedavi yöntemi ilk defa küçük bir hasta grubunda tarif edilmiş ve güvenli bir uygulama olduğu ortaya konulmuştur (70). Ardından yapılan diğer çalışmalarla uygulama geliştirilmiş ve optimize edilmiştir (71,73,74). Endobronşiyal sarmal tedavisinin öne sürülen etki mekanizması, akciğer haciminin küçültülmesi ve elastik özelliklerinin yeniden kazanılmasını sağlayan birtakım fizyolojik etkilerin kombinasyonundan oluşur ve kollateral ventilasyondan bağımsızdır (75).

Randomize kontrollü RESET çalışması, hiperenfasyonla seyreden ciddi amfizem hastalarında endobronşiyal sarmal tedavisinin etkisini ve 3 ay sonunda hayat kalitesi (SGRQ) üzerindeki faydasını araştırmıştır (76). Homojen ve heterojen amfizemli 47 hasta sarmal tedavisi (n= 23) ve standart medikal tedavi (n= 24) gruplarına randomize edilmiştir. Tedavi öncesi ciddi amfizem hastası olduğu görülen hastaların değerleri; ortalama tahmini FEV<sub>1</sub> %27.3, rezidüel hacim ortalama tahmini %236, 6DYT 294 m ve SGRQ toplam skoru 65.2 olarak bildirilmiştir. Hastaların büyük kısmı tedavi sonrası taburcu edilmiştir (%91). İlk bir ayın sonunda, sarmal tedavi grubunda daha fazla komplikasyon görülmüştür. Kontrol grubunda gözlenmediği halde sarmal grubunda iki hastada pnömotoraks gelişmiştir. Sarmal grubundaki hastalarda daha yüksek oranda KOAH alevlenmesi (%10 vs. %4) gözlenmiştir. Devam eden takiplerde ilk 30 dışında komplikasyon oranlarında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Tedaviden 3 ay sonra yapılan değerlendirmede; sarmal ile tedavi edilen grupta SGRQ puanında -8.36 (%95 CI -16.24 ile -0.47) düşüş saptanmıştır. Sarmal ile tedavi edilen gruptaki hastaların %57'sinde en az 8 puan iyileşme sağlanırken, kontrol grubunda bu oran %13'te kalmıştır (p= 0.01). Bunun yanı sıra kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, sarmal tedavisi uygulanan grupta; FEV<sub>1</sub> değerlerinde %10.6 (1.2 ile 20.1 arası) artma, rezidüel hacimde 0.31 L (0.59 ile 0.4 arası) azalma, 6DYT'de 83.6 m (32.6 ile 94.5 arası) artma saptanmıştır. Her ne kadar çalışma grubuna dahil edilen hasta sayısı az ve takip süresi kısa (3 ay) olsa da, sarmal tedavisinin ciddi amfizemli hastalarda ve hatta homojen amfizemli hastalarda uygulanabilir olduğunu göstermesi nedeniyle önemlidir.

Sarmal tellerle tedavinin standart KOAH tedavisi ile karşılaştırıldığı diğer bir randomize çalışma çok merkezli ve 100 hastanın dahil edildiği REVOLENS çalışmasıdır (77). Bilateral amfizemli ve ileri derecede hiperenfasyon (rezidüel hacim > %220) bulunan hastalar 1:1 randomize edilmiştir. Hedeflenen birincil amaç, kontrol grubuyla kıyaslandığında, sarmal tedavisi uygulanan hastaların 6DYT'de en az 54 m iyileşme sağlanmasıdır. Tedavi öncesi hastaların ortalama tahmini FEV<sub>1</sub> değerlerinin %25.7, rezidüel hacmin %271, 6DYT değerlerinin ortalama 300 m ve SGQR skorlarının 60.8 puan olduğu bildirilmiştir. Sarmal tedavi grubunda 47 has-

tanın her iki akciğerine tedavi uygulandığı, 1 yılın sonunda kontrol grubunda 3, sarmal grubunda 4 hastanın öldüğü kaydedilmiştir. Sarmal tedavisi yapılan hastaların 4'ünde pnömotoraks gelişirken, kontrol grubunda pnömotorakslı bir hasta bildirilmiştir. Gruplar arasında KOAH alevlenmesi açısından fark olmamakla birlikte sarmal tedavi grubundan daha yüksek oranda pnömoni geliştiği gözlenmiştir (11 vs. 2). Sarmal tedavi grubunda 18 (%36) hastada, birincil tedavi hedefi olan 6DYT'de en az 54 m iyileşme sağlanırken, bu sayı kontrol grubunda 9'da (%18) kalmıştır (p= 0.03). Sarmal tedavi ve standart tedavi grupları arasında 6 ay sonunda 6DYT açısından 21 m fark olduğu ve bunun bir yılın sonunda devam ettiği görülmüş ve bu farkın aslında kontrol grubunda gözlenen, 1 yılın sonunda 6DYT'deki 23 m azalmadan kaynaklandığı bildirilmiştir. Birinci yılın sonunda gruplar karşılaştırıldığında sarmal tedavi grubunda FEV<sub>1</sub> değerinin %11 daha yüksek olduğu, ortalama SGRQ skorunun 10.6 puan ve ortalama rezidüel hacmin 0.36 mL daha düşük olduğu saptanmıştır. Çalışmada hastaların seçimi sırasında amfizem derecesi ve fenotip değerlendirmesinin BT ile yapıldığı ancak BT değerlendirmesinin standardize edileceği bir uygulama olmadığı eleştirilmiş ve buna bağlı olarak ideal hasta seçiminde hata olabileceği bildirilmiştir (78).

Toplam 315 hastanın sarmal tedavisi ve standart medikal tedavi açısından 1:1 randomize edilerek karşılaştırıldığı RENEW çalışmasında, 1 yılın sonunda 6DYT'de gruplar arası fayda farklılıkları araştırılmıştır (79). Tedavi öncesi hastalarda ortalama tahmini FEV<sub>1</sub> %25.7, rezidüel hacim %245.9, 6DYT 312 m ve SGRQ skoru 60.1 puan olarak hesaplanmış ve hastaların %77'si HRCT taramasıyla homojen amfizemli olarak belirlenmiştir. Birinci yılın sonunda birincil hedef olarak, 6DYT'den gruplar arası sarmal tedavisi lehine 14.6 m fark saptanmıştır. Sarmal tedavisi grubundaki hastaların %40'ı, kontrol grubunda %26.9'u 6DYT'de belirlenen en az 25 m iyileşmeyi (p= 0.01) sağlamıştır. Yine sarmal tedavisi lehine olmak üzere gruplar arasında FEV<sub>1</sub> değerinde %7, SGQR skorunda ise 8.9 puan farklılık saptanmıştır. Her iki grupta da mortalite izlenmemekle birlikte sarmalla tedavi edilen grupta daha yüksek oranda pnömoni (%20 vs. %4) ve pnömotoraks (%9.7 vs. %0.6) gözlenmiştir. Bir yılın sonunda sarmal tedavisi uygulanan grupta FEV<sub>1</sub>, rezidüel hacim, 6DYT ve SGRQ sonuçlarında başlangıç değerlerine göre anlamlı iyileşme sağlanmıştır. Daha sonra yapılan incelemelerde pnömoni olarak değerlendirilen hastaların üçte birinden fazlasında, radyolojik görüntünün pnömoniyeye değil sarmallara bağlı non-enfeksiyöz opasiteler olduğu anlaşılmış ve bu hastalarda rezidüel volüm azalmasında ve hayat kalitesindeki artışın istatistiksel olarak daha anlamlı olduğu bildirilmiştir.

Endobronşiyal sarmal tedavisiyle ilgili düzenlenmiş çalışmaların tümünde tedavinin 3 ay (RESET), 6 ay (REVOLENS) ve 1 yıl sonunda (RENEW), ciddi amfizemi bulunan hastalarda akciğer fonksiyonları, hayat kalitesi, 6DYT açısından klinik olarak anlamlı iyileşme sağladığı gösterilmiştir. Daha küçük sayıda hasta içeren uzun dönem sonuçlarına dair yazılarda,

1-3 yıllık periyotta hastaların tedaviden elde ettiği faydaların giderek azaldığı bildirilmiş olmakla birlikte, bir kısım hasta da bu faydanın 3 yıldan sonra da devam ettiği gözlenmiştir (80,81). Endobronşiyal sarmal tedavisi kollateral ventilasyonundan etkilenmediği ve yüksek rezidüel hacimli hastalarda (> %225) daha iyi sonuçlar elde edildiği için daha geniş endikasyonlarda kullanım alanı bulabilir. Sarmalların etki mekanizmasının daha iyi açıklanabilmesi amacıyla yeterli sayıda çalışma yapılmasına ihtiyaç bulunmaktadır.

### Sonuç

Akciğer hacim küçültücü cerrahide izlenen yüksek morbidite ve mortalite oranları nedeniyle geliştirilmiş bulunan bronkoskopik valf ve sarmal tedavilerinin güvenilirliği ve işe yararlığı konusunda yayınlar olmakla birlikte, çalışmalara dahil edilen hastaların yaşlarının nispeten genç olması, eşlik eden komorbiditelerin fazla olduğu hastaların çalışmalara dahil edilmemiş olması ve hangi uygulamanın hangi amfizem fenotipine daha uygun olduğunun belirlenmemiş olması gibi nedenler, bu uygulama üzerinde daha geniş, kontrollü ve spesifik çalışmaların yapılması gerektiğine işaret etmektedir (58-65). Mevcut deliller, valf uygulamasının kollateral ventilasyon bulunmayan seçilmiş hastalarda, sarmal tedavisinin ise özellikle valf kriterlerine uymayan ve ciddi hiperenfasyonu bulunan hastalar için daha uygun olduğunu göstermektedir. KOAH hastalarının nakil listelerindeki uzun bekleme süreleri de göz önünde bulundurulduğunda, minimal invaziv bir girişim olan bronkoskopik hacim küçültücü girişimlerin, nakil öncesi köprü tedavilerinde başarılı olabileceği düşünülmektedir.

### KAYNAKLAR

- Celli BR, MacNee W. Standards for the diagnosis and treatment of patients with copd: a summary of the ats/ers position paper. *Eur Respir J* 2004;23:932-46.
- Pauwels RA, Buist AS, Ma P, Jenkins CR, Hurd SS. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: national heart, lung, and blood institute and world health organization global initiative for chronic obstructive lung disease (gold): executive summary. *Respir Care* 2001;46:798-825.
- Flaherty KR, Kazerooni EA, Martinez FJ. Differential diagnosis of chronic airflow obstruction. *J Asthma* 2000;37:201-23.
- Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2000;343:269-80.
- Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004;350:2645-53.
- Jeffery PK. Remodeling in asthma and chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164(10 Pt 2):S28-38.
- Celli BR, Cote CG, Marin JM, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004;350:1005-12.
- McGarvey LP, John M, Anderson JA, Zvarich M, Wise RA. Ascertainment of cause-specific mortality in copd: operations of the torch clinical endpoint committee. *Thorax* 2007;62:411-415.
- Mannino DM, Homa DM, Akinbami LJ, Ford ES, Redd SC. Chronic obstructive pulmonary disease surveillance--united states, 1971-2000. *MMWR Surveill Summ* 2002;51:1-16.
- Celli BR, Halbert RJ, Isonaka S, Schau B. Population impact of different definitions of airway obstruction. *Eur Respir J* 2003;22:268-73.
- de Marco R, Accordini S, Cerveri I, et al. An international survey of chronic obstructive pulmonary disease in young adults according to gold stages. *Thorax* 2004;59:120-5.
- Loring SH, Leith DE, Connolly MJ, Ingenito EP, Mentzer SJ, Reilly JJ Jr. Model of functional restriction in chronic obstructive pulmonary disease, transplantation, and lung reduction surgery. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:821-8.
- Trotter MA, Hopkins PM. Advanced therapies for copd-what's on the horizon? Progress in lung volume reduction and lung transplantation. *J Thorac Dis* 2014;6:1640-53.
- Piquette CA, Clarkson L, Okamoto K, Kim JS, Rubin BK. Respiratory-related quality of life: relation to pulmonary function, functional exercise capacity, and sputum biophysical properties. *J Aerosol Med* 2000;13:263-72.
- Lopez AD, Shibuya K, Rao C, et al. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. *Eur Respir J* 2006;27:397-412.
- Christie JD, Edwards LB, Aurora P, et al. The registry of the international society for heart and lung transplantation: twenty-sixth official adult lung and heart-lung transplantation report-2009. *J Heart Lung Transplant* 2009;28:1031-49.
- Orens JB, Estenne M, Arcasoy S, et al. International guidelines for the selection of lung transplant candidates: 2006 update--a consensus report from the pulmonary scientific council of the international society for heart and lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2006;25:745-55.
- Egan TM, Kotloff RM. Pro/con debate: lung allocation should be based on medical urgency and transplant survival and not on waiting time. *Chest* 2005;128:407-15.
- Çelik MR. KOAH'da akciğer transplantasyonu. *TTD Toraks Cerrahisi Bülteni* 2010;1:176-81.
- Gorman RB, McKenzie DK, Butler JE, Tolman JF, Gandevia SC. Diaphragm length and neural drive after lung volume reduction surgery. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:1259-66.
- Brantigan OC, Mueller E. Surgical treatment of pulmonary emphysema. *Am Surg* 1957;23:789-804.
- Cooper JD, Trulock EP, Triantafyllou AN, et al. Bilateral pneumectomy (volume reduction) for chronic obstructive pulmonary disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;109:106-16; discussion 116-109.
- Fishman A, Martinez F, Naunheim K, et al. A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. *N Engl J Med* 2003;348:2059-73.
- Flaherty KR, Martinez FJ. Lung volume reduction surgery for emphysema. *Clin Chest Med* 2000;21:819-48.
- Ciccione AM, Meyers BF, Guthrie TJ, et al. Long-term outcome of bilateral lung volume reduction in 250 consecutive patients with emphysema. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;125:513-25.
- Bloch KE, Georgescu CL, Russi EW, Weder W. Gain and subsequent loss of lung function after lung volume reduction surgery in cases of severe emphysema with different morphologic patterns. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002;123:845-54.

27. Gelb AF, McKenna RJ Jr. Lung volume reduction surgery update. *Chest* 2003;123:975-7.
28. Burns KE, Keenan RJ, Grgurich WF, Manzetti JD, Zenati MA. Outcomes of lung volume reduction surgery followed by lung transplantation: a matched cohort study. *Ann Thorac Surg* 2002;73:1587-93.
29. Senbaklavaci O, Wisser W, Ozpeker C, et al. Successful lung volume reduction surgery brings patients into better condition for later lung transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002;22:363-7.
30. Tschernko EM, Wisser W, Wanke T, et al. Changes in ventilatory mechanics and diaphragmatic function after lung volume reduction surgery in patients with copd. *Thorax* 1997;52:545-50.
31. Roue C, Mal H, Sleiman C, et al. Lung volume reduction in patients with severe diffuse emphysema. A retrospective study. *Chest* 1996;110:28-34.
32. Thabut G, Ravaud P, Christie JD, et al. Determinants of the survival benefit of lung transplantation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:1156-63.
33. Bostanci K, Eberhardt R, Herth FJF. Amfizem cerrahisinde endoskopik akciğer hacim küçültme işleminin rolü. *Turkish J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;19:116-26.
34. DeCamp MM, Blackstone EH, Naunheim KS, et al. Patient and surgical factors influencing air leak after lung volume reduction surgery: lessons learned from the national emphysema treatment trial. *Ann Thorac Surg* 2006;82:197-206; discussion 206-197.
35. Eberhardt R, Gompelmann D, Herth FJ, Schuhmann M. Endoscopic bronchial valve treatment: patient selection and special considerations. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015;10:2147-57.
36. Yim AP, Hwong TM, Lee TW, et al. Early results of endoscopic lung volume reduction for emphysema. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;127:1564-73.
37. Snell GI, Holsworth L, Borrill ZL, et al. The potential for bronchoscopic lung volume reduction using bronchial prostheses: a pilot study. *Chest* 2003;124:1073-80.
38. Toma TP, Polkey MI, Goldstraw PG, Morgan C, Geddes DM. Methodological aspects of bronchoscopic lung volume reduction with a proprietary system. *Respiration* 2003;70:658-64.
39. Venuta F, de Giacomo T, Rendina EA, et al. Bronchoscopic lung-volume reduction with one-way valves in patients with heterogenous emphysema. *Ann Thorac Surg* 2005;79:411-416; discussion 416-7.
40. Toma TP, Hopkinson NS, Hillier J, et al. Bronchoscopic volume reduction with valve implants in patients with severe emphysema. *Lancet* 2003;361:931-3.
41. Fessler HE, Scharf SM, Ingenito EP, McKenna RJ Jr, Sharafkhaneh A. Physiologic basis for improved pulmonary function after lung volume reduction. *Proc Am Thorac Soc* 2008;5:416-20.
42. Zoumot Z, LoMauro A, Aliverti A, et al. Lung volume reduction in emphysema improves chest wall asynchrony. *Chest* 2015;148:185-95.
43. Faisal A, Zoumot Z, Shah PL, Nader JA, Polkey MI, Hopkinson NS. Effective bronchoscopic lung volume reduction accelerates exercise oxygen uptake kinetics in emphysema. *Chest* 2016;149:435-46.
44. Hopkinson NS, Kemp SV, Toma TP, et al. Atelectasis and survival after bronchoscopic lung volume reduction for copd. *Eur Respir J* 2011;37:1346-51.
45. Galluccio G, Lucantoni G. Bronchoscopic lung volume reduction for pulmonary emphysema: preliminary experience with a new novatech endobronchial silicone one-way valve. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2010;11:213-5.
46. Mineshita M, Slebos DJ. Bronchoscopic interventions for chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology* 2014;19:1126-37.
47. Gasparini S, Zucchetto L, Bonifazi M, Bolliger CT. Bronchoscopic treatment of emphysema: state of the art. *Respiration* 2012;84:250-63.
48. Wood DE, McKenna RJ Jr, Yusef RD, et al. A multicenter trial of an intrabronchial valve for treatment of severe emphysema. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;133:65-73.
49. Yusef RD, Lefrak SS, Gierada DS, et al. A prospective evaluation of lung volume reduction surgery in 200 consecutive patients. *Chest* 2003;123:1026-37.
50. Sciruba FC, Ernst A, Herth FJ, et al. A randomized study of endobronchial valves for advanced emphysema. *N Engl J Med* 2010;36:1233-44.
51. Herth FJ, 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.
52. Ninane V, Geltner C, Bezzi M, et al. Multicentre european study for the treatment of advanced emphysema with bronchial valves. *Eur Respir J* 2012;39:1319-25.
53. Sterman 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.
54. de Oliveira HG, Macedo-Neto AV, John AB, et al. Transbronchoscopic pulmonary emphysema treatment: 1-month to 24-month endoscopic follow-up. *Chest* 2006;130:190-9.
55. 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.
56. 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.
57. Shah PL, Herth FJ. Current status of bronchoscopic lung volume reduction with endobronchial valves. *Thorax* 2014;69:280-6.
58. Valipour A, Herth FJ, Burghuber OC, et al. Target lobe volume reduction and copd outcome measures after endobronchial valve therapy. *Eur Respir J* 2014;43:387-96.
59. Wood DE, Nader DA, Springmeyer SC, et al. The ibv valve trial: a multicenter, randomized, double-blind trial of endobronchial therapy for severe emphysema. *J Bronchology Interv Pulmonol* 2014;21:288-97.
60. Eberhardt R, Gompelmann D, Schuhmann M, et al. Complete unilateral vs. partial bilateral endoscopic lung volume reduction in patients with bilateral lung emphysema. *Chest* 2012;142:900-8.
61. Davey C, Zoumot Z, Jordan S, et al. Bronchoscopic lung volume reduction with endobronchial valves for patients with heterogeneous emphysema and intact interlobar fissures (the believer-hifi study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2015;386:1066-73.
62. Koenigk-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;81:4161-6.
63. Gompelmann D, Eberhardt R, Michaud G, Ernst A, Herth FJ. Predicting atelectasis by assessment of collateral ventilation prior to endobronchial lung volume reduction: a feasibility study. *Respiration* 2010;80:419-25.

64. 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.
65. Shah PL, Herth FJ. Dynamic expiratory airway collapse and evaluation of collateral ventilation with chartis. *Thorax* 2014;69:290-1.
66. 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.
67. Klooster K, ten Hacken NH, Hartman JE, Kerstjens HA, van Rikxoort EM, Slebos DJ. Endobronchial valves for emphysema without interlobar collateral ventilation. *N Engl J Med* 2015;373:2325-35.
68. Gompelmann D, Herth FJ, Slebos DJ, et al. Pneumothorax following endobronchial valve therapy and its impact on clinical outcomes in severe emphysema. *Respiration* 2014;87:485-91.
69. Valipour A, Slebos DJ, de Oliveira HG, et al. Expert statement: pneumothorax associated with endoscopic valve therapy for emphysema--potential mechanisms, treatment algorithm, and case examples. *Respiration* 2014;87:513-21.
70. Herth FJ, Eberhardt R, Gompelmann D, Slebos DJ, Ernst A. Bronchoscopic lung volume reduction with a dedicated coil: a clinical pilot study. *Ther Adv Respir Dis* 2010;4:225-31.
71. Klooster K, Ten Hacken NH, Franz I, Kerstjens HA, van Rikxoort EM, Slebos DJ. Lung volume reduction coil treatment in chronic obstructive pulmonary disease patients with homogeneous emphysema: a prospective feasibility trial. *Respiration* 2014;88:116-25.
72. Klooster K, Ten Hacken NH, Slebos DJ. The lung volume reduction coil for the treatment of emphysema: a new therapy in development. *Expert Rev Med Devices* 2014;11:481-9.
73. Deslee G, Klooster K, Hetzel M, et al. Lung volume reduction coil treatment for patients with severe emphysema: a european multi-centre trial. *Thorax* 2014;69:980-6.
74. Slebos DJ, Klooster K, Ernst A, Herth FJF, Kerstjens HAM. Bronchoscopic lung volume reduction coil treatment of patients with severe heterogeneous emphysema. *Chest* 2012;142:574-82.
75. Kontogianni K, Gerovasili V, Gompelmann D, et al. Effectiveness of endobronchial coil treatment for lung volume reduction in patients with severe heterogeneous emphysema and bilateral incomplete fissures: a six-month follow-up. *Respiration* 2014;88:52-60.
76. Shah PL, Zoumot Z, Singh S, et al. Endobronchial coils for the treatment of severe emphysema with hyperinflation (reset): a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2013;1:233-40.
77. Deslee G, Mal H, Dutau H, et al. Lung volume reduction coil treatment vs. usual care in patients with severe emphysema: the revolens randomized clinical trial. *JAMA* 2016;315:175-84.
78. Shah PL, Herth FJ, van Geffen WH, Deslee G, Slebos DJ. Lung volume reduction for emphysema. *Lancet Respir Med* 2018;5:147-56.
79. Sciruba 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* 2016;315:2178-89.
80. Hartman JE, Klooster K, Gortzak K, ten Hacken NH, Slebos DJ. Long-term follow-up after bronchoscopic lung volume reduction treatment with coils in patients with severe emphysema. *Respirology* 2015;20:319-26.
81. Zoumot Z, Kemp SV, Singh S, et al. Endobronchial coils for severe emphysema are effective up to 12 months following treatment: medium term and cross-over results from a randomised controlled trial. *PLoS One* 2015;10:e0122656.