

ASTIM TEDAVİSİNDE BRONŞİYAL TERMOPLASTİNİN ROLÜ

ROLE OF BRONCHIAL THERMOPLASTY IN TREATMENT OF ASTHMA

Uğur Temel, Aslı Gül Temel

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Cerrahisi Kliniği, İstanbul, Türkiye

e-mail: drugurtemel@hotmail.com

DOI: 10.5578/tcb.2017.022

Özet

Astım heterojen bir hastalıktır. Patofizyolojisinde, hava yolunda epitelial değişim, subepitelial fibrozis, goblet hücre metaplazisi, kan damarlarında hiperplazi ve hava yolu düz kas (HDK) hipertrofisi, sonucunda HDK kasılması; hava yolunda daralma ve hava akımı obstrüksiyonuyla sonuçlanır. Astımda bronkodilatör ve anti-inflamatuar ajanlar gibi mevcut tedaviler semptomlarda rahatlama sağlamakta fakat yapısal değişiklikleri modifiye edememektedir. Bu nedenle selektif olarak hava yolu düz kas kütlelerinin azaltılmasını hedef alan yaklaşımların, obstrüksiyonu ve hava yolu yeniden biçimlenmesini azaltarak hastalığın kontrolünde etkili olacağı düşünülmektedir. Termal enerjile hava yolu düz kas kütlelerini azaltarak direkt hava yolu düz kaslarını hedefleyen bronşiyal termoplasti ilk nonfarmakolojik tedavi seçeneğidir.

Anahtar kelimeler: Astım, düz kas hipertrofisi, termoplasti

Abstract

Asthma is a heterogenous disease. Epithelial changes, subepithelial fibrosis, goblet cell metaplasia, hyperplasia of the blood vessels and airway smooth muscle contraction brings narrowing in airway and obstruction of air flow. Treatment agents like bronchodilators, and anti-inflammatory drugs get symptomatic benefits, but can not modify structural alterations. New treatment methods which selectively reduces mass of airway smooth muscle are taking role recently. With this aim and mechanism, bronchial thermoplasty is the first non-pharmacological treatment choice that directly targets airway smooth muscles by using thermal energy.

Keywords: Asthma, smooth muscle hypertrophy, thermoplasty

GENEL BAKIŞ

Astım, patofizyolojisinde hava yolunun yapısal ve enflamatuvar hücrelerinin katıldığı kronik enflamasyon ve yeniden biçimlenme, değişken hava yolu obstrüksiyonu ve bronş aşırı duyarlılığıyla karakterize, klinikte nefes darlığı, öksürük, hırıltı ve epizodik belirtilerle seyreden solunum yollarının kronik bir hastalığıdır. Genel bir patofizyolojik tanımlama da astımda hava yolu yeniden biçimlenmesi, hava yolunda epitelial değişim, subepitelial fibrozis, goblet hücre metaplazisi, kan damarlarında hiperplazi ve hava yolu düz kas hipertrofisini içeren yapısal değişiklikleri getirir; hava yolu düz kas (HDK) kasılması hava yolunda daralma ve hava akımı obstrüksiyonu ile sonuçlanır (1).

Astım heterojen bir hastalıktır. Astım hastalığında rol oynayan patojenik olayların karmaşıklığı enflamasyonun kantitatif ölçümlerini, hava yolunun yapısal ve fonksiyonel değişikliklerini ve hava akımı ve hava yolu hassasiyetindeki değişiklikleri ortaya koyan görüntüleme ve ölçüm yöntemlerini içeren test metodları kullanılarak tanımlanabilir

(2,3). Bu hastalığa ait farklı fenotipleri daha net bir şekilde tanımlamaya yönelik çalışmalar astımı olan kişilerin ihtiyaçlarını göz önüne alan çok daha etkin bir tedavinin şekillendirilmesine imkan sağlayacaktır. Günümüzde hava yolu hastalığına bağlı semptomları bulunan hastalarda bronşiyal provokasyon gibi uygulamalarla fizyolojik değişikliklerin ve ekshale nitrik oksit ölçümü ya da balgamda gibi uygulamalarla enflamatuvar değişikliklerin çok daha detaylı bir şekilde tanımlanması mümkün hale gelmiştir. Bu ölçümler hastalık mekanizmalarının tanımlanmasına yardımcı olmaktadır ve özellikle de hastaların standart tedaviye yanıt vermedikleri durumlarda yol göstericidirler. Bunların yanı sıra detaylı bir fenotiplendirme, anti tümör nekroz faktörü- α (TNF- α) ya da anti-IgE gibi medyatörlere yönelik antagonistlerden bronşiyal termoplasti (BT) gibi astımın yapısal determinantlarını direkt olarak hedef alan girişimlere kadar çeşitlilik gösteren yeni geliştirilmiş ve çok daha spesifik terapilerden en fazla yararı sağlayacak kişilerin tespit edilmesine de yardımcı olacaktır (4-7).



Resim 1. Astım basamak tedavisi. Ulusal Astım Eğitimi ve Öneleme Programı Klavuzu'ndan alınmıştır. Astım Tanı ve Yaklaşımı için 3. Klavuz Uzman Panel Raporu. Ulusal Kalp, Akciğer ve Kan Enstitüsü. NIH yayın no. 07-4051 (12).

Astımın dünyada yaklaşık 300 milyon kişiyi etkilediği düşünülmektedir. Bu rakam ülkemiz için yaklaşık 3.5 milyon kişidir (8). Amerika'da prevalansı giderek artan astım hastası sayısının 2010 verilerine dayanarak 25.7 milyon olduğu ve bu hasta grubunun her yıl 56 milyar dolar maliyet yarattığı ifade edilmektedir (9,10). Astım günümüzde tipik olarak kısa-uzun etkili bronkodilatörler- β_2 agonistler, lökotrien dönüştürücüler, inhale ve oral kortikosteroidler ile antiinflamatuvar ajanlarla tedavi edilmektedir ancak hiç bir tedavi asıl fizyopatolojiden sorumlu HDK'nin uzun süreli modülasyonuna etki edememektedir (1). Tüm astımlı hasta popülasyonunun %10'unu; yüksek doz inhale steroidle birlikte ikinci bir kontrol edici ilaca (uzun etkili beta-agonist, uzun etkili antimuskarinik, lökotrien reseptör antagonisti veya yavaş salımlı teofilin) rağmen ve/veya önceki yıla göre %50'den fazla kullanılan oral steroide rağmen kontrol edilemeyen hasta grubu oluşturur. Sonuçta hastalar oral kortikosteroid kullanmış veya kullanmakta ya da ciddi allerjik astımda kullanılan enjektabil monoklonal antikor olan omalizumab tedavisi almışlardır. Kortikosteroidlerin sürekli kullanımının dezavantajı kısa ve uzun dönem yan etkileriyken omalizumab maliyet, belirgin bir hasta grubunda etkisiz olma ve ihtiyaç duyulacak sürenin belirsiz olması gibi negatif özellikler taşımaktadır (8,11) (Resim 1).

FIZYOLOJİK TEMEL

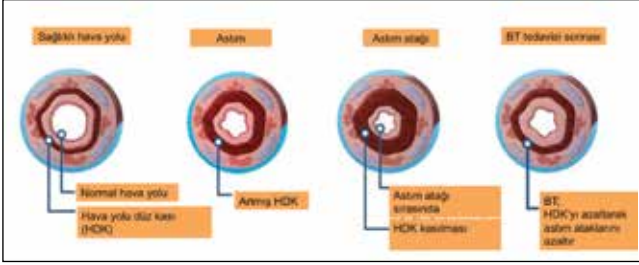
Hava yolu düz kası astım patofizyolojisinde önemli rol oynar. Sağlıklı hava yolundaki pek çok olayda rolü vardır. Her ne kadar kimileri gerçekten faydalı bir yapı değil de bir kalıntı olduğunu iddia etse de, bronkomotor tonus regülasyonu, immünomodülasyon, ekstraselüler matriks birikiminde rol oynadığı var sayılmaktadır (13). Astım atakları sırasında hastalar hava yollarında düz kas spazmını rahatlatan ilaçlara yanıt verirler ve astım hastaları düz kas agonistlerine aşırı duyarlıdır, postmortem, açık akciğer veya bronşiyal biyopsiler buna işaret etmektedir (14). Hava yolu aşırı yanıtı yaratan HDK kasılmalarının fizyolojik temeli henüz net belirlenememiştir, ancak kasılmalara bağlı olarak hava yolunun geometrik daralması, HDK'nin aşırı derecede kasılması, inspirasyon-

da sınırlı gevşeme kapasitesi, değişikliğe uğramış mukozal katlantılar nedeniyle daha kalınlaşmış hava yolu, bozulmuş elastik geri dönüş ve hava yolu kapanmasına bağlı bozulmuş akciğer mekanikleri sebep olarak düşünülmektedir (15-21). Allerjenler, iritanlar gibi astımda bronkokonstrüksiyonu tetikleyici etkenler HDK kontraksiyonu ile ilişkilidir. HDK fonksiyonunda azalma astımın bronkokonstrüksiyon özelliğini azaltacaktır (1). Enflamasyona ek olarak hava yolu yeniden biçimlenmesi-remodelling olarak tanımlanan bu yapısal değişiklikler hastalığın patofizyolojisinde önemli bir yer tutar. Normal hava yoluyla kıyaslandığında artmış bronş aşırı duyarlılığı ve enflamasyonun yanı sıra hava yolu düz kas kontraktilesinin de daha fazla olduğu gösterilmiştir. James ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, fatal ve nonfatal astım hastalarının doku örnekleri incelendiğinde her iki astım grubunda düz kas hipertrofisi mevcutken, fatal astım grubunda hipertrofiye hiperplazinin de eşlik etmekte olduğu bildirilmiştir (22).

Sağlanan tüm gelişmelere rağmen, astıma bağlı morbidite yüksek olmaya devam etmektedir ve bu durum ihtiyaçların henüz tam anlamıyla karşılanamadığının bir göstergesidir (23). Astım tedavisi sırasında hastalığın patogenezindeki hava yolu enflamasyonunu tanımlamaya yardımcı olabilecek test sonuçları elde edilmeden önce tedaviye hızlı bir şekilde başlanmak durumunda kalınması sıkıntı oluşturmaktadır (24). Bu durum başvuru sırasında ampirik bir tedavinin uygulanmasına -ki bu tedavi de sıklıkla başarılı olmaktadır- daha sonraki başvurularda da aynı tedavinin tekrarlanmasına yol açmaktadır. Ancak uygulanan tedavi, alevlenmeye neden olan patojenik mekanizma anlaşılmadığı ya da spesifik olarak hedef alınmadığı zaman başarısız olunmasına ya da hastaya aşırı tedavi uygulanmasına yol açılmaktadır (25).

Astımda bronkodilatör ve antiinflamatuvar ajanlar gibi mevcut tedaviler semptomlarda rahatlatma sağlamakta fakat yapısal değişiklikleri modifiye edememektedir. Bu nedenle selektif olarak hava yolu düz kas kütesinin azaltılmasını hedef alan yaklaşımların, obstrüksiyonu ve hava yolu yeniden biçimlenmesini azaltarak hastalığın kontrolünde etkili olup, mevcut tedavilere üstünlük sağlayabileceği üzerinde durulmuştur. iki ya da daha fazla kontrol edici ilaçla kontrol altına alınamayan hastalarda immünomodülatör aktivitesi olan biyolojik ajanlar gibi farklı tedavi seçenekleri üzerinde çalışmalar yapılmaktadır (26-28). Bu hastalarda diğer bir alternatif tedavi şekli ise termal enerjiyle hava yolu düz kas kütesini azaltarak direkt hava yolu düz kaslarını hedefleyen bronşiyal termoplastidir (29).

Bronşiyal termoplastinin dayanak noktası astım hastalığında hava yolu düz kasının çok daha fazla miktarlarda bulunması ve yukarıda da bahsettiğimiz gibi bunların kontraksiyonunun hava yolunda daralmaya yol açmasıdır (30,31). Bu nedenle hava yolu düz kas kütesini azaltmaya yönelik müdahalelerin gelecekte ortaya çıkabilecek bir bronkokonstrüksiyon için mevcut potansiyelde azalmaya neden olması beklenmektedir (32) (Resim 2).



Resim 2. Bronşiyal termoplastinin hava yolu düz kasına etkisinin şemataze hali (Boston Scientific. btforasthma.com) (33).

Astıma bağlı morbiditenin özellikle hava yolundaki dinamik azalmalarla belirlendiği hastalarda, başarılı bir bronşiyal termoplasti girişiminin hastaların astım kontrollerinde düzlemeyi sağlayacağını beklemek mantıklıdır. İşlem; orta ve ağır astımlı hastalar için hava yolu duvarı düz kas miktarını ve dolayısıyla potansiyel bronkospazm ve astım semptomlarını azaltmak amacıyla tasarlanmış, radyofrekans enerji kullanarak hava yolu duvarına kontrollü şekilde termal enerji uygulanması esasına dayanan tedavi seçeneğidir (1,8,32).

Bronşiyal termoplasti direkt olarak hava yolu düz kaslarını hedefleyen ilk nonfarmakolojik tedavi seçeneğidir. Bronkoskop içinden geçirilen özel bir kateterle orta ve geniş hava yollarına radyofrekansla üretilmiş ısı enerjisi uygulamayı tanımlar (11). Elektrik enerjisi elektrottan dokuya geçince elektrot-doku yüzeyindeki ve bizzat dokudaki resistans elektrik enerjisini ısıya çevirir. Konvansiyonel radyofrekans (RF) ablasyona benzer şekilde BT esnasında RF elektrik enerjisi salınımı doku ısınma derecesini kontrol eder, hava yolu perforasyonu veya stenoz yaratmadan HDK'yi azaltır (1).

İŞLEM

Preklinik ve Klinik Datalarla Bakış

Preklinik çalışmalarda hava yollarındaki düz kas kütlesini azalttığı, metakoline hava yolu cevabında uzun süreli azalma yaptığı gösterilmiştir. Randomize kontrollü klinik çalışmalarda bronşiyal termoplasti yapılan orta ve ağır astımlı hastalarda yaşam kalitesinde düzleşme, şiddetli alevlenme ve acil başvurularında önemli azalmalar tespit edilmiştir (34). Astım semptomlarında kısa süreli geçici kötüleşme tespit edilmiş olsa da beş yıla kadar süren uzun dönem takipleri klinik özellikler, spirometre ve bilgisayarlı tomografi baz alınarak incelendiğinde geç dönemde komplikasyona rastlanmamıştır.

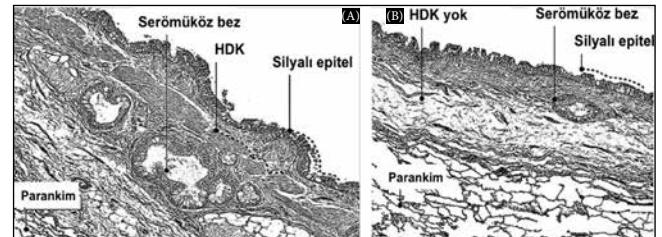
Radyofrekans enerjisinin hava yoluna uygulanmasını takiben ortaya çıkan ilk etki bir ısı yaralanmasıyken, genellikle tedaviye ait hiçbir görsel bulgu izlenmemektedir. BT ile ilgili preklinik çalışmalar kanin modelinde uygulanmıştır (35). Bu modelde BT'yi takiben 3 yıla kadar metakoline hava yolu yanıtı belirsizliği belirgin şekilde azalmıştır. Bununla beraber metakoline hava yolu yanıtı belirsizliği ile HDK uzunluğu histolojik incelemelerde ters orantılı olarak bağlantılıdır. Tedavi etkileri hava yolu duvarı ve ilgili peribronşiyal bölgeyle sınırlıdır. Bütün hava yolu hücre tipleri ısı yaralanmasına karşı hassasken normal anatomi korunmaktadır ve zamanla düz kas hücreleri haricinde normal hücresel elemanlar tamamen yeniden

yaşlandırılmaktadır. İlk önce epitel düzelmektedir ancak 3-6 hasta süresince yaralanma nedeniyle ortaya çıkan herhangi bir hücresel yanıt ortadan kalkmakta ve mukus bezleri de dahil olmak üzere normal hücrelerin yeniden ortaya çıkması gerçekleşmektedir. On ikinci haftada ve bunun ötesinde, tedavi uygulanmış ve kontrol hava yolları arasında histolojik incelemede tanımlanan tek farklılık mevcut kas kütlesindeki azalmadır. Tedavi edilen alanlarda kollajen bulunmaktadır ancak aşırı kollajen birikimi, skar dokusu ya da kontraktür oluşumuna ait hiç bir bulgu izlenmemektedir. Üç yıla kadar herhangi bir artış tespit edilmemiştir (Resim 3). Aynı bir kanin çalışmasında da bilgisayarlı tomografi tedavi sonrası 2-4 haftaya kadar metakoline karşı hava yolu yanıtı belirsizliğinde belirgin bir azalma göstermiştir (36).

Hayvan çalışmalarından sonra, ilk çalışmayı Miller ve arkadaşları, astım olmayan akciğer kanseri olası tanısı ile lobektomi yapılması planlanmış hastalar üzerinde yapmışlardır (37). Bu çalışmada, planlanan cerrahinin 3 hafta öncesinde yapılan preoperatif bronkoskopi esnasında rezeke edilecek olan akciğer segmentlerine BT uygulanmıştır ve rezeke edilen akciğer alanının incelenmesinde, klinik olarak belirgin yan etki izlenmeden, kas kütlesinin hava yolu duvarı ve yakın peribronşiyal bölgeye sınırlı olarak %50 azaldığının gösterilmesi astımlı hastalarda yapılacak klinik çalışmalar için yol gösterici olmuştur. Astım kontrolünü sağlamanın yanı sıra elimizde sinirlerin, kan damarlarının, mukus üretiminin, enflamatuvar hücre sevkياتının ve aktivasyonunun, mast hücrelerinin ya da epitel hücrelerinin de etkilenip etkilenmediğini gösterir net veri bulunmamaktadır.

Radyofrekans enerjisinin 65°C ile 3 mm üzerindeki hava yollarına uygulanmasıyla hava yolu düz kas kütlesinin azalmasına ilişkin hayvan ve insanlardaki bu çalışmalar astım hastalarında düz kası azaltmak amacıyla BT kullanımının güvenilirlik ve etkinliğine işaret etmektedir.

Radyofrekans ablasyon tekniği daha önce prostat hiperplazisinde, kardiyak aritmilerde ve akciğer kanserinde uygulanmaktaydı (38,39). RF enerjisinin hava yoluna uygulanmasını takiben ortaya çıkan ilk etki bir ısı yaralanmasıyken, genellikle tedaviye ait hiç bir görsel bulgu izlenmemektedir (35). Düz kas hücrelerinin fonksiyon kaybında apoptoz, otofaji ve nekroz görülmektedir. Yüksek ısının motor proteinleri denatüre ederek aktin-miyozin bağlarını parçaladığı



Resim 3. Bronşiyal termoplastiden önce ve sonraki histopatoloji. Tedavi edilmiş hava yolu (A) ve RF-BT ile tedaviden 12 hafta sonrası (B) (trikrom boyama, x100). Tedavi görmemiş hava yolundaki hava yolu düz kası (HDK) normal ve bronşiyal termoplasti ile tedavi sonrasında ise HDK yok. Parankim, epitel ve mukoz bez ise tedaviden etkilenmemiş (35).

gösterilmiştir. Doku cevabı, yüksek ısı uygulandıktan birkaç saniye sonra azalmakta ve tedaviden 5 dakika sonra tamamen kaybolmaktadır (40).

Astımlı hastalarda bronşiyal termoplasti uygulamasının ne kadar güvenli olduğu ilk kez orta şiddette astımı olan 16 hastada ele alınmış ve hatta BT'nin astımda kullanımı ile ilgili ilk yayın olmuştur (41). Hastaların bronkoskopiden hemen sonra ortaya çıkan ve sonraki 7-10 gün içerisinde kendiliğinden geçen öksürük, balgam, wheezing gibi hava yolu irritasyonu semptomları olmuştur. Daha sonra ise prosedür ile ilişkilendirilebilecek hiç bir istenmeyen etki görülmemiştir. Beş yıla kadar süren uzun dönem takipte de klinik özellikler, spirometri ve bilgisayarlı tomografi verileri baz alınarak incelendiğinde de yine geç dönem hiç bir komplikasyona rastlanmamıştır (34).

Bronşiyal termoplastinin astım kontrolünü iyileştirme potansiyeli Astım Girişimsel Araştırma [Asthma Interventional Research (AIR)] çalışmasında da -orta şiddette ya da ağır, ısrarcı astımı olan 110 hastanın katıldığı randomize bir çalışma- bildirilmiştir (34). Bu çok merkezli çalışmada hastalar genel bakımın yanı sıra standart tıbbi bakım ya da bronşiyal termoplasti alacak şekilde randomize edilmişler ve 1 yıl süreyle takip edilmişlerdir. Her iki grupta da ağır alevlenmeler nadir, ancak BT uygulanan kişilerde hafif alevlenmeler oranı daha düşük ve kontrollerle karşılaştırıldığında bir yıl içerisinde yaklaşık 10 tane daha az alevlenme tespit edilmiştir. Düzelmeyi gösteren diğer ölçümler ise sabah ve akşam pik akım hızları, semptom düzeltici ilaçlara olan ihtiyaç, semptom skoru, semptomsuz günlerin sayısı ve yaşam kalitesiyle astım kontrol anketleridir. Dikkat çekici bir başka nokta ise FEV₁ değerinde ve metakoline karşı hava yolu hassasiyetinde istatistiksel olarak önemli düzelmeler elde edilememiş olmasıdır. Yüksek dozlarda inhale kortikosteroid (> 1000 µg/gün beklometazon ya da aynı denklikte ilaçlar) kullanan hasta alt grubunda gerçekleştirilen post-hoc analizi BT'yi takiben hava yolu aşırı hassasiyeti de dahil olmak üzere büyük düzelmeler elde edildiğini ortaya koymuştur. AIR çalışmasına giren hastalarda hem inhale kortikosteroid hem de uzun etkili bronkodilatör ajanların kullanımına rağmen düzelmeyen hava yolu obstrüksiyonu ve semptomlar bulunmaktaydı.

İlk pilot çalışma hafif-orta astımlı hastalarda yapılmış ve bronşiyal termoplastinin erken ve geç dönemde güvenli olduğunu, sabah/akşam tepe ekspiratuvar akım (PEF)'i değerlerinde, semptomsuz gün sayısında ve bronş hiperreaktivitesinde düzelmeye sağladığını göstermiştir. FEV₁ değerinde anlamlı düzelmeye saptanmazken, beş yıla kadar süren uzun dönem takiplerinde hiç bir komplikasyona rastlanmamıştır (42). Bronşiyal termoplastiyle ilgili esas veriler bundan sonra yapılan üç randomize kontrollü çalışmayla elde edilmiştir (34,43,44). İlk randomize kontrollü çalışma (AIR), orta-ağır astımlı hastalarda yapılmıştır (34). Çalışmaya inhale kortikosteroidlerle birlikte uzun etkili beta-2 agonist kullanan ve tedavi kesilmesiyle astım kontrolü bozulan hastalar alınmıştır. Bir yıllık izlem sonunda hafif ataklar 3. ve 12. ayda bronşiyal termoplasti alan grupta anlamlı olarak azalmıştır. Bronşiyal

termoplasti yapılan grupta sabah PEF değeri, semptomsuz günler, kurtarıcı ilaç kullanımı, astım yaşam kalitesi ve astım kontrol anketlerinde anlamlı düzelmeye izlenmiş fakat FEV₁ ve metakolin bronş hiperreaktivitesinde değişiklik saptanmamıştır. İkinci çalışma (Research In Severe Asthma = RISA), ağır astımlı hastalarda bronşiyal termoplastinin güvenlik ve etkinliğini değerlendirmiş, astım yaşam kalitesi ve astım kontrol anketlerinde, kurtarıcı ilaç kullanımında ve pre-bronkodilatör FEV₁ değerinde anlamlı düzelmeler bildirilmiştir (43). Ancak bu çalışmada sabah/akşam PEF değerleri, semptomsuz günler, semptom skorları, bronş hiperreaktivitesi ve post-bronkodilatör FEV₁'in değişmediği gözlenmiştir. Son randomize kontrollü çalışma, ilk plasebo kontrollü çalışma olup çok merkezli olarak yapılmış ve 288 hasta alınmıştır (44). Bronşiyal termoplasti yapılan hastaların %79'unda, plasebo grubunun ise %64'ünde astım yaşam kalitesi skorlarında anlamlı düzelmeler bildirilmiştir. Plasebo alanlarda da yaşam kalitesinde düzelmelerin olması tedavinin gözetimli olması ve bronşiyal termoplastinin plasebo etkisine bağlanmıştır. Tedavi sonrası bir yıllık izlemde ise ağır atak, astım nedeni acil başvuruları ve hastaneye yatışlar bronşiyal termoplasti grubunda plaseboya göre anlamlı olarak daha az görülmüştür (Tablo 1,2).

Klinik değerlendirmelerin yanı sıra Laxmanan ve arkadaşları tarafından yayınlanmış yakın zamanlı bir çalışmada BT'nin histopatolojik etkileri bronkoskopiyle alınan bronkoalveolar lavaj ve biyopsilerde gösterilmiştir (47) (Resim 4).

İngiltere'de ulusal sağlık alanındaki birliğin (NICE = National Institute of Health and Care Excellence) hem klinisyenler hem de hastaları bilgilendirme adına yayınladığı klavuzda bronşiyal termoplastinin artan yaşam kalitesi, azalmış astım atakları, semptomlarda gerileme, azalmış ilaç kullanımı, artmış PEF değerleri, hastaneye başvuru oranında ve okul veya işten uzak kalma süresinde azalma, kısa ve orta vadede güvenilir olmasıyla umut vadeden bir tedavi yöntemi olduğu belirtilirken uzun vadede daha geniş çalışmalara ve daha fazla kanıtı ihtiyaç olduğunu da ekleyerek bazı soru işaretlerine de yer verilmiş. Tablo 1 ve 2'de yer alan çalışmalar örneklenerek 1-7 arası rakamsal değerlendirme ile belirlenen astım hayat kalite skorlamasında (AQLQ) artış olduğuna dikkat çekilmiştir. Komite hastaların çoğunluğunun genç-orta yaş grubunda olduğunu belirterek özellikle bronşiyal stenoz gibi olası uzun dönem yan etkileri değerlendirmek adına mutlaka takipte tutulmalarını önermektedir (48).

Ekipman ve Teknik

Alair bronşiyal termoplasti sistemi (Boston Scientific, Natick, ABD MA); bir Alair radyofrekans kontrolörü, genişletilebilir bir elektrotu olan bir Alair kateteri, hasta geri dönüş elektrotu ve kateterin içinden geçebileceği uygun fleksibl bir bronkoskoptan oluşur (Resim 5). Radyofrekans enerjisi distal ucunda dört kollu, şişirilebilir bir tel sepeti olan tedavi kateteri yoluyla uygulanmaktadır. Kontrolör radyofrekans enerjisi üreten bir jeneratör ve doku hasarı olmadan etkili tedavi için solunum yollarına uygulanan, doğru enerji yoğunluğunu ve süresini ayarlayan ek öğeler içerir. Sistem, kateter yoluyla za-

Tablo 1. Bronşiyal termoplastiyle ilgili klinik çalışmaların özeti (45)

Çalışma	İlk yazar	Yıl	Hasta sayısı	Dahil etme kriterleri	Hariç tutma kriterleri	Sonuçlar	Ana bulgular
Non-astım hastalarda fizibilite çalışması	Miller	2005	9	Tanıya ya da olası akciğer hastalıkları nedeniyle rezeksiyon planlanan hastalar		Güvenlik; rezeke edilen tedavi görmüş akciğerde HDK. Önceden belirlenmiş primer sonuç yok	Ciddi yan etki yok; HDK azalması
Astım tanılı hastalarda fizibilite çalışması	Cox	2006	16	≥ 18 hafif-orta stabil astım hastaları	Yakın zamanda geçirilmiş solunum yolu enfeksiyonu antibiyotik gerektiren alt hava yolu enfeksiyonu ek ilaçların sıkça kullanılmış olması	Güvenlik; BT sonrası 2 yılda metakolin PC ₂₀ Önceden belirlenmiş primer sonuç yok	Ciddi yan etki yok; BT sonrası ortalama PC ₂₀ artmış; semptomsuz gün sayısında artış
AIR	Cox	2007	112	18-65 yaş orta-ağır astım hastaları YDIKS/UEBA	Yakın zamanda geçirilmiş solunum yolu enfeksiyonu, antibiyotik gerektiren alt hava yolu enfeksiyonu	Primer; hafif atakların oranı, sekonder; ACQ/AQLQ ve astım semptomları	Hafif ataklarda azalma; ACQ/AQLQ skorunda düzelme; semptomsuz gün sayısında artış
RISA	Pavord	2007	34	18-65 yaş orta-ağır astım hastaları YDIKS/UEBA + artmış hava yolu yanıtı ve kontrol edilemeyen astım semptomları		Primer; güvenlik; sekonder; hafif atakların oranı, sekonder; ACQ/AQLQ, FEV ₁ , inhale ve oral kortikosteroid dozu	Ciddi astımda BT iyi tolere edildi; pre-bronkodilatör FEV ₁ ve ACQ/AQLQ BT sonrası; artmış oral kortikosteroid kesilme oranı
AIR2	Castro	2008	297	18-65 yaş yüksek doz YDIKS/UEBA ile astım hastaları	Yaşamı tehdit eden astım, kronik sinüs hastalığı, amfizem, yakın zamanda geçirilmiş solunum yolu enfeksiyonu veya astım nedeniyle hastanede yatış	Primer; AQLQ değişimi; sekonder; ciddi ataklar, sağlık hizmeti faydalanımı	BT grubunda sham'a göre AQLQ'da daha fazla artış; BT sonrası ciddi ataklarda ve acil servis başvurularında azalma
RISA 5 yıl	Pavord	2013	14	18-65 yaş yüksek doz YDIKS/UEBA ile astım hastaları + artmış hava yolu yanıtı ve kontrol edilemeyen astım semptomları		Güvenlik; ciddi ataklar; akciğer fonksiyonu	Acil servis başvurularında ve hastane yatışlarında azalma; BT sonrası FEV ₁ 'de artış
AIR2 5 yıl	Wechsler	2013	162	18-65 yaş yüksek doz YDIKS/UEBA ile astım hastaları	Yaşamı tehdit eden astım, kronik sinüs hastalığı, amfizem, yakın zamanda geçirilmiş solunum yolu enfeksiyonu veya astım nedeniyle hastanede yatış	Güvenlik; astım kontrolü; ciddi ataklar ve acil servis başvuruları	Ciddi ataklarda, acil servis başvurularında ve hastane yatışlarında BT sonrası kalıcı azalma

ACQ: Astım kontrol anketi, AQLQ: Astımda hayat kalitesi anketi, PC₂₀: Metakolin provokasyon, YDIKS: Yüksek doz inhale kortikosteroid, UEBA: Uzun etkili beta2-agonist, HPK: Hava yolu düz kasi, BT: Bronşiyal termoplasti.

man ayarlı radyofrekans enerjisinin verilmesini tetikleyen bir ayak pedalya aktive edilir (1,11,37).

Kateter sabit bir elektrik kablosuyla denetleyiciye bağlı tek kullanımlık uzun fleksibl bir kateterdir. Kateterin distal ucunda kademeli olarak genişleyen ve kontrol koluyla geri alınabilen bir sepet elektrot bölümü vardır. Kateter üzerinde, endobronşiyal yerleşimi kolaylaştırmak için 5 mm aralıklarla işaretler bulunmaktadır. Sepet elektrot hava yolu duvarlarıyla temas etmek için genişletilir, sonrasında radyofrekans enerjisi vermek için aktive edilir. Elektrik enerjisi dokuya elektrottan transfer edilirken, rezistans elektrik enerjisini ısı enerjisine dönüştürür. Alair kontrolörü aynı zamanda tüm sistemin uygunluğunu kontrol eder. Enerji sadece aksesuarlar düzgün bağlandığında ve sepet elektrot hava yolu duvarıyla uygun

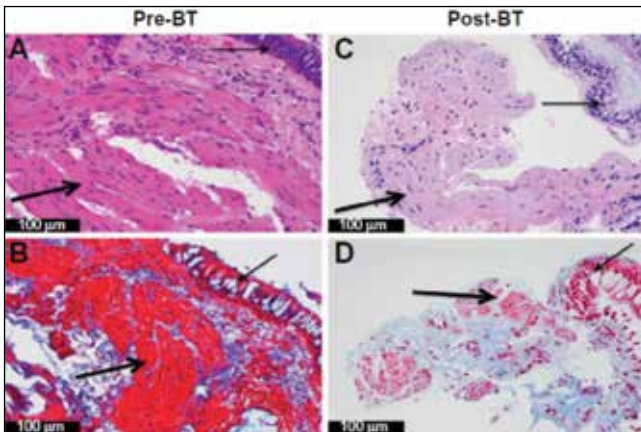
temas ettiğinde aktive olur. Tedavide gereken mümkünse en küçük çaplı -4.9-5.2 mm'lik dış çapı ve en az 2 mm'lik çalışma kanalı olan- radyofrekans uyumlu fleksibl bronkoskoptur. Daha geniş bronkoskoplar (> 5.2 mm dış çaplı) esnekliğinin azlığı ve daha küçük çaplı distal hava yollarına sınırlı ulaşım nedeniyle küçük hava yolu tedavisinde uygun değildir.

Lokal anestezi altında yaklaşık 45 dakika-1 saatte gerçekleştirilen işlemin sonrasında hava yollarında oluşacak enflamasyon en aza indirmek için, hastalara işlem öncesi bir gün, işlem günü ve bir gün sonra olmak üzere toplam üç gün 50 mg/gün doza eş değer profilaktik prednizon verilmesi önerilmektedir. Bunun yanında işlem öncesi üç gün, işlem günü ve sonraki gün olmak üzere beş gün tedavi vermek de bir başka tedavi yaklaşımıdır. İşlem gününde, hastanın işlem öncesi

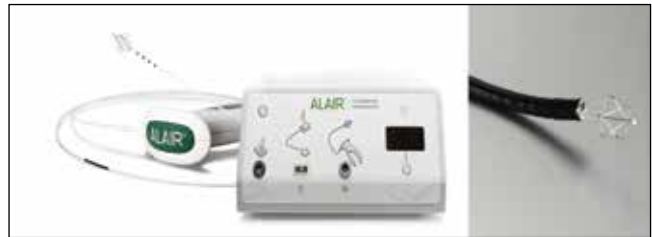
Tablo 2. Bronşiyal termoplastiyle ilgili klinik çalışmaların özeti (46)

Çalışma	Çalışma şekli	Hasta sayısı	Astım ciddiyeti-İKS (µg/g), OKS (mg/g) dozu	Takip-yıl	Sonuçlar-olumlu	Sonuçlar-değişmeyen	Kısa dönem yan etkiler	Uzun dönem yan etkiler
Cox	P-NR	16	Hafif-orta stabil ≤ 1800.0	2	Hava yolu aşırı duyarlılığı Semptomsuz günler Sabah ve akşam PEF	FEV ₁ , ek doz kullanımı,	Hava yolu iritasyonu (öksürük, dispne, wheezing, bronkospazm)	1 ve 2. yıl bilgisayarlı tomografi normal
Cox-AIR	P-R-K	112	Orta-ağır persistan ≥ 200.0	5	AQLQ ve ACQ skor, semptomsuz günler, ek doz kullanımı, sabah PEF	Hava yolu aşırı duyarlılığı, FEV ₁	Hava yolu iritasyonu (öksürük, dispne, wheezing, gece uyanma), hastanede kalışta artma	Kontrolle kıyasla 5 yılda klinik olaylarda artış veya FEV ₁ 'de azalma yok
Pavord-RISA	P-R-K	32	Ciddi persistan (refrakter astım) ≥ 1500 ≤ 30	1	AQLQ V ve ACQ skor, ek doz kullanımı, pre-bronkodilatör FEV ₁	Sabah ve akşam PEF, semptomsuz günler, Hava yolu aşırı duyarlılığı,	Hava yolu iritasyonu (öksürük, dispne, wheezing, renksiz balgam ve göğüste rahatsızlık), hastanede kalışta artma, lobar/segm. akciğer kollapsı	Kontrolle kıyasla 1 yılda klinik olaylarda/hastane yatışında artış yok
Castro-AIR2	R-ÇK-SK	288	Ciddi persistan ≥ 1000 ≤ 10	1	AQLQ skoru, ciddi astım atakları, acil servis başvurusu, işten-okuldan uzak kalmak	Sabah PEF, semptomsuz günler, semptom skoru, ACQ skoru, ek doz kullanımı, pre/post bronkodilatör %FEV ₁	Hava yolu iritasyonu (öksürük, dispne, wheezing, göğüste rahatsızlık), üst hava yolu enfeksiyonları, hastanede kalışta artma, Nadiren; lobar/segm. akciğer kollapsı, alt hava yolu enfeksiyonları, hemoptizi	Kontrolle kıyasla 1 yılda klinik olaylarda azalma, hastane yatış oranı aynı

P: Prospektif, NR: Nonrandomize, R: Randomize, K: Kontrollü, ÇK: Çift kör, SK: Sham kontrollü, ACQ: Astım kontrol anketi, AQLQ: Astım hayat kalitesi anketi, FEV₁: 1. sn zorlu ekspiratuvar kapasite, İKS: İnhalasyon kortikosteroid (beklametazon ya da eş değeri dozu), OKS: Oral kortikosteroid, PEF: Tepe ekspiratuvar akım.



Resim 4. Bronşiyal termoplasti (BT) öncesi ve sonrası hava yolu histolojisi. (A ve C) Hematoksilen-eozin ve (B ve D) trikrom boyama. Hava yolu düz kası (HDK) ciddi astım hastasında net olarak görülmekteyken, BT ile tedavi sonrası belirgin şekilde azalmıştır. İnce ok; hava yolu epiteli; kalın ok: HDK (47).



Resim 5. Alair bronşiyal termoplasti sistemi; cihaz ve fiberoptik bronkoskop içinde basket (tel sepet) elektrodun açılmış hali (33).

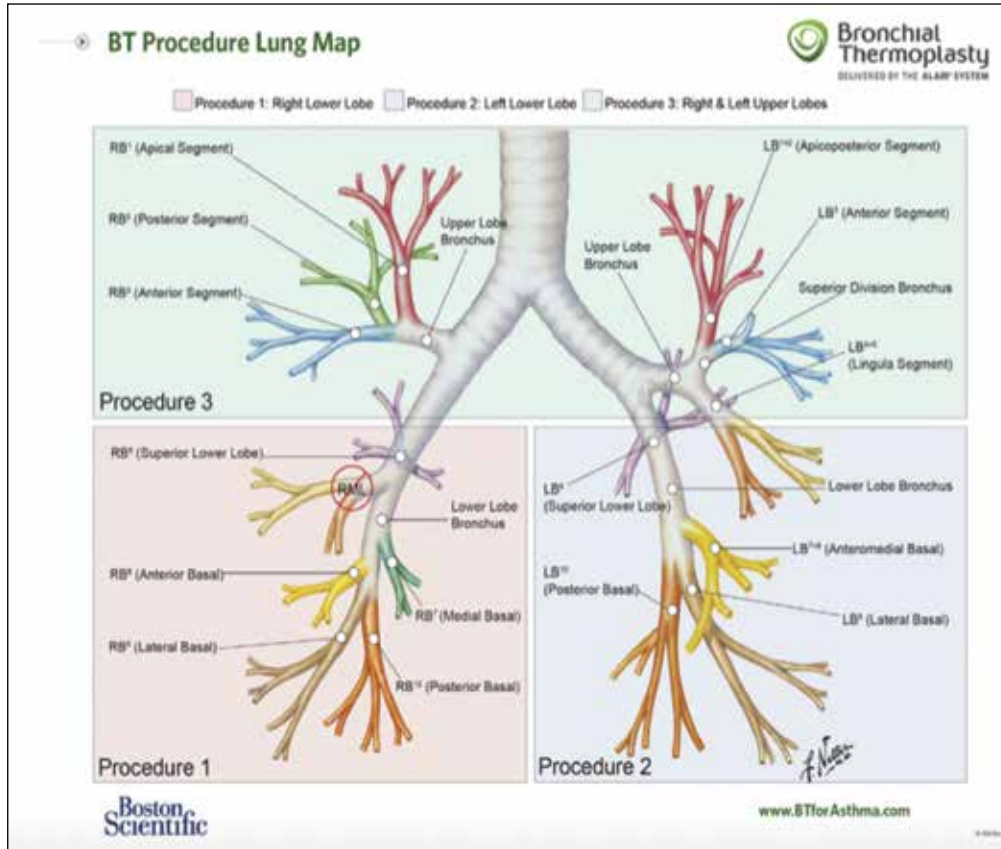
ve sonrası stabilitesini değerlendirmek için postbronkodilatör FEV₁'i bakılır. İşlem öncesi FEV₁ değeri hastanın stabil dönemdeki son değerinin ≥ %85'i olmalıdır. Diğer bronkoskopi prosedürleri gibi daha önce almakta olduğu antikoagülan, antiagregan, aspirin ve non-steroid antiinflamatuar ilaçlar mutlaka sorgulanmalı, gereğinde bronkoskopi ertelenmelidir.

BT bilinçli sedasyon altında uygulanır. Hastanın kaygısını hafifletmek ve işlemi rahatlatmak adına bronkoskopi ve

işlemler konusunda hasta bilgilendirilmelidir. Aspirasyon riskini azaltmak için gece yarısından sonra ağızdan alımın kesildiğinden emin olunmalıdır. Damar yolu (IV), oral veya nazal kanül aracılığıyla oksijen desteği ve bilinçli sedasyon için uygun monitörizasyon şarttır. İşlem esnasında pasajın kolaylaşması için topikal anestetik olarak %1'lik 5 mL lidokain jel bronş ağacının anestezisi için uygun bir ajandır. Bronkoskopi nazal ya da oral -nazal yol bulantı refleksi ve sekresyonların daha az olması sebebiyle- tercih edilmektedir. Prosedür birçok girişimsel bronkoskopi teknikleri ve rutin bronkoskopiyle kıyaslandığında özellikle de hava yolları çapında ani değişikliklerin olduğu astımlı hastalarda daha uzun sürer ve teknik açıdan daha sıkıntılı olur (49,50).

Bronşiyal termoplastiye sağ orta lob hariç distalden proksimale doğru çapı 3-10 mm arası olan görünebilir ve ulaşılabilir segmentlerden başlanır. Bunu sağlayabilmek için methodik bir çalışmayla distalden proksimale bir hava yolundan diğerine geçerek sistematik yaklaşım önerilmektedir. Göreceli olarak bronkoalveolar lavaj ya da doku biyopsisinden daha uzun bir süre gerektirmesi de zaten bu sistematik yaklaşımdan dolayıdır. Her bir işlem trakeobronşiyal ağaç üzerinde kaydedilir. Lobar segmental hava yolları erişim kolaylığından dolayı tipik olarak tedavi uygulanan son hava yollarıdır. Her iki akciğerin tamamı, her biri yaklaşık 1 saat süren ve 3 hafta ara verilerek uygulanan toplam 3 seansta tedavi

edilir. İşlemin bu şekilde planlanmasının sebebi tek seansta yapılıncaya ortaya çıkabilecek astım alevlenmesi ve difüz hava yolu ödemi riskini de azaltmak adına işlem süresini uzatmaktır. İlk seansta sağ alt lob, 2. seansta sol alt lob ve 3. seansta her iki üst loba bronşiyal termoplasti uygulanır. Her ne kadar henüz orta loba uygulanmış bir BT deneyimi yoksa da orta lob bronşunun çepçevre ısıtılması, uzun ve göreceli olarak dar olan bronшта oluşabilecek stenozun teorik olarak orta lob sendromuna neden olabileceği çekincesiyle sağ orta loba bronşiyal termoplasti yapılmaz (32,36,41,51-53). İlk seans hastanın bronş ağacını haritalandırmak ve tedavi planlamak açısından önemlidir. Anatomik varyasyonlar, bronş ağacındaki kartilaginöz yapılar, pigmentasyonlar ve vaskülarizasyonlar mutlaka not edilmelidir. İkinci ve üçüncü seanslarda, önceden tedavi edilmiş lob uygun iyileşme açısından kontrol edilir. Eğer bunlar hala enfleme, enfekte ya da fazla miktarda mukoz sekresyonlar mevcut ise sekresyonlar temizlenerek termoplasti seansı ertelenebilir (1,53). İşlemden istenen sonucun alınabilmesi tedavi planlanmasının titizlikle yapılmasına bağlıdır. Bronkoskopist distalden proksimale ya da görüş alanında sağdan sola doğru ilerlediği sistematik bir yaklaşım oluşturmalıdır. Rastgele yapılmış BT işleminde bazı hava yolları birden fazla işleme tabi tutulurken bazıları atlanmış olabilir. Bunun için tedavi planlama aşamasında ve her seansta yol gösterici olacak bronş haritasının takip edilmesi büyük önem taşımaktadır (Resim 6).



Resim 6. Bronşiyal termoplasti planlaması için kullanılan trakeobronşiyal ağaç diyagramı. LB, sol bronş; RB, sağ bronş; RML, sağ orta lob (33).



Resim 7. Bronkoskop içinden geçirilen kateterin ucu açıldığı zaman hava yolu içinde tüm duvarlara teması gerekliliğinin şematize halde gösterimi (33).

Tedavi planlanmasından sonra bronkoskop tedavi edilecek olan hava yolunun distaline yerleştirilir, Alair kateteri görsel olarak çalışma kanalında yerleştirilerek bükülmediğinden emin olunduktan sonra ilerletilir. Dört elektrotlu sepet açılarak tüm kolların hava yolu duvarıyla tam temas ettiği bronkoskop ile görülerek genişletilir ve ayak pedalına 10 saniye radyofrekans enerjisi vermek için basılır (Resim 7). Kontrolör sistemden sesli bir onay gelecektir. Kateter ve sepet elektrodun seçilmiş olan hava yolu içinde bronkoskopik görüş alanında olmasına dikkat edilmelidir. Elektrot uygun olarak hava yollarına temas etmiyorsa ön panel, sepet elektrotu yeniden konumlandırmak için bronkoskopisti farklı bir sesle alarm vererek uyarır ve tedavi durdurulur. Mesela kuvvetli bir öksürükle yerinden oynarsa sistem otomatik olarak aktivasyonu durduracaktır. Sepet elektrot genişletirirken kontrol kolu distal hava yollarına hasar vermeyecek şekilde nazikçe sıkılır ve hava yollarına temas ettirilir. Kateter aktivasyonu bittikten sonra kol gevşetilir, elektrotlar kapanarak hava yollarından ayrılır ve kateter 5 mm proksimale çekilir. Tüm seans boyunca işlem tekrarlanır. İşlem sırasında hava yollarında mukus birikebilir ve bronkoskopun görüş alanı bozulabilir. Görüş alanı bozulduğunda elektrot kapatılır kateter dışarı alınır ve kateteri düzgün yönlendirebilmek adına yıkama ve aspirasyon işlemi yapıp temizlenerek mukus tabakası uzaklaştırılabilir. Elektrotun ucu da steril salinle silinir. Gerekli görülürse topikal anestezi verilerek işleme devam edilir. İşlem sırasında çok tehlikeli olmayan, kendini sınırlayan kanamalar görülebilir. İşlem toplamda yaklaşık 45 dakika ila 1 saat sürer ve yaklaşık 100 aktivasyon içerir (53).

Hasta Seçimi

Klinisyen BT planladığı hasta için öncesinde mutlaka detaylı bir hikaye almalı ve uygun medikal değerlendirmeyi yapmalıdır. Sheshadri ve arkadaşları, astımda tedavi basamaklarını değerlendirerek etkin fayda sağlanabilecek hasta grubu için BT uygulamasına geçmede yol gösterebilecek bir algoritma oluşturmuşlardır (Resim 8) (45).

Hastayı uygun BT adayı olarak değerlendirmek için (1,44,53);

Astım tanısı kanıtlanmış 18-65 yaş arası yetişkinler

- FEV₁'de gösterilmiş reversibil azalma,
- Metakolin provokasyonuna hava yolu yanıtı sızlığı

Bir yıl veya daha uzun süredir sigara içmiyor (daha önce ise < 10 paket/yıl içici olmak)

Düzenli medikal tedaviye (flutikazon ya da eş değeri; > 500 µgr/gün ± uzun-etki süreli beta2-agonist) rağmen semptomatik

Kısa etkili bronkodilatörleri sık kullanıyor olmamak (bronkospininin 48 saati içinde günde 12 puff aşan)

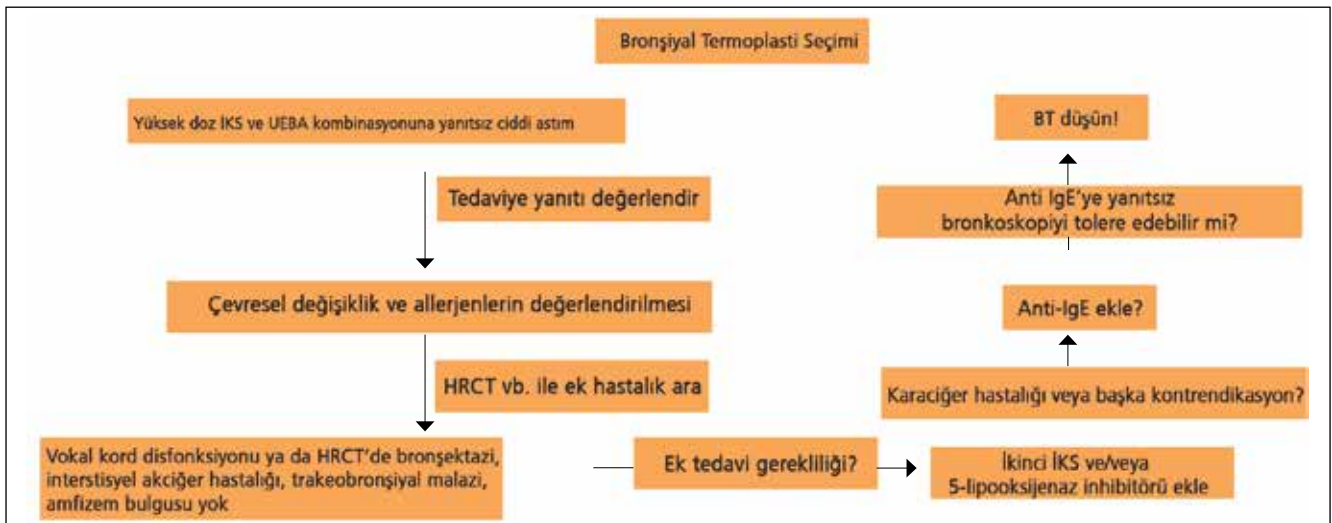
Prebronkodilatör FEV₁ ≥ beklenenin %60'

Astım tedavisine yanıtız;

- Aktif ya da son 1 yıl içinde ≥ 4 solunum sistemi enfeksiyonu olmaması
- Son iki haftada ciddi astım alevlenmesi olmaması
- Astım alevlenmesinde oral steroid kullanılması ≥ 3 olmaması
- Solunum semptomları nedeniyle hastane yatışının olmaması
- FEV₁ en iyi değerlerin %10'u dahilinde

Önceki 24 ay içinde astım nedeniyle entübasyon veya yoğun bakım ünitesi yatışı olmaması

Amfizem, vokal kord disfonksiyonu, mekanik üst hava yolu obstrüksiyonu, kistik fibrozis veya kontrol altında olma-



Resim 8. Bronşiyal termoplasti için algoritma.

yan uyku-apne sendromu gibi diğer solunum yolu hastalıklarının olmaması

Hastanın bronkoskopi kabul etmesi ve bronkoskopi için uygun olması;

- Bronkoskopi sırasında kullanılacak ilaçlara hassasiyetinin olmaması
- Risk oluşturabilecek bilinen anstabil komorbid bir durumun olmaması; tedavisi sağlanmamış obstrüktif uyku apnesi ya da kardiyovasküler hastalık, epilepsi, diyabet veya kanser gibi
- Pacemaker ya da nörostimülatör olmaması

Hasta Yönetimi

Hastanın uygun olması ya da bronkoskopi yapacak uzmanın tekniği gibi özelliklerin yanında BT işleminin başarılı olabilmesi için hastanın işlem öncesi, sonrası ve işlem esnasında da iyi değerlendirilmesi gerekir. İşlem standart bir bronkoskopidir ancak bazı farklılıklar gösterir. Hastaların astım tanısı vardır, tedavinin tamamlanması için 3 bronkoskopi seansı gerektirir ve uygun şekilde yapıldığında standart olana göre göreceli olarak daha uzun sürmektedir. Tüm bunların üstesinden gelebilmek için hasta işlem sabahı da astım açısından değerlendirilmelidir, işlem sonrası enflamasyonu azaltmak adına daha önce de belirttiğimiz gibi steroid (50 mg/gün prednizon veya eş değeri, işlem öncesinden başlayarak toplam 3-5 gün) verilmeli, inhale bronkodilatörler, mukus üretimini azaltmak için de kurutucu ajanlar eklenmelidir. İşlem esnasında hastanın minimal hareket etmesi önem taşıdığından uygun ve etkili bir medikasyonun sedasyonu sürdürülemede kritik önemi vardır. Etkin bir hava yolu topikal anestezisi ve uygun seviyeli anestezi (%1 lidocaine olası toksisiteden kaçınmak için önerilen dozdur, yaklaşık 2 mL SF içinde çalışma kanalından uygulanır, gereğinde 30-40 dakikada bir tekrarlanabilir. Güvenli doz sınırı 600 mg veya 8.2 mg/kg olarak söylenebilir) sağlanmalıdır ki hastanın diğer prosedürlerle ilgili isteksizliği ya da anksiyetesi olmasın. Sedasyon amaçlı kısa etkili benzodiazepin, yanı sıra midazolam ve fentanil, narkotik olarak en uygun seçeneklerdir. Ayrıca anksiyolitik ve analjezikler de ihtiyaç duyulursa uzayan işlem sırasında tekrarlanabilir (44,54).

İşlemi Erteleme Şartları

Hasta işlem öncesi uygun kriterleri sağlamıyorsa işlem ertelenebilir. Bronkoskopi öncesi planlanan steroid tedavisinin alınmamış olması, arteriyel oksijen saturasyonunun oda havasında < %90 olması, son 48 saat içinde günde > 4 puff ekstra ilaç tedavisi gerektiren astım semptomlarında artış varlığı, son 14 gün içinde astım alevlenmesi veya sistemik steroid doz değişikliği yapılması, aktif solunum yolu enfeksiyonu veya aktif allerjik sinüzit, klinik stabilizeyi bozan diğer herhangi bir neden, tedavi öncesi postbronkodilatör FEV₁ < %85 olması ya da bronkoskopi sırasında hava yollarında ödem ve enflamasyon, artmış ve/veya uzamış bronkokonstrüksiyon, önceki bronkoskopi seansında işlem yapılan hava

yollarının iyileşmemiş görünümü, pürülan veya olağan dışı balgam veya mukus tıkaçı varlığı, hava yollarında artmış sekresyon, öksürük ve/veya tortüöz anatomi nedeniyle erişilememesi, hekimin herhangi bir nedenle tedavinin sonlandırılması gerektiğini düşünmesi gibi durumlardan en az biri söz konusu ise işlem daha ileri bir tarihe ertelenebilir (1).

İşlem Sonrası

İşlemi takiben takip ve taburcu kriterleri rutin bronkoskopide olduğu gibidir. İki-dört saat hastanın monitörize olarak takibi sağlanmalıdır. Hastanın postbronkodilatör FEV₁ değeri en az %80 ise ve kendini iyi hissediyorsa, o günkü steroid dozunu da alması sağlanarak taburcu edilmelidir. Her bronkoskopik işlem sonrasında olabildiği gibi solunum sıkıntısı, öksürük, wheezing, göğüste rahatsızlık, gece uyuyamama hali yaklaşık 1 hafta sürebilir ve standart medikal yaklaşımla geriler (34,41). Gereğinde obstrüksiyon yaratabilen yoğun mukus için akciğer grafisini takiben solunum fizyoterapisi ve/veya terapötik bronkoskopi endikasyonu olabilir. Bu nedenle hasta ile 24, 48. saatler ve 7. günde iletişimi sağlamak önemlidir. FEV₁ değerlendirilmesi ve bir sonraki prosedürün uygun zaman ve şartlar altında planlanması için 2. ve 3. hafta poliklinik kontrolleri ihmal edilmemelidir.

SONUÇ

BT konvansiyonel farmakoterapinin astım semptomlarını kontrol etmede etkisiz olduğu ağır astımı olan 18 ve üzeri yaş hasta grubunda uygulanan yeni bir tedavi seçeneğidir. İşlem astımla ilgili bir uzmanla bronkoskopik girişimsel deneyim ve sistematik yaklaşım gerektirir. Klinik çalışmalar güvenilir ve iyi tolere edilebilen bir yöntem olarak bronşiyal termoplasti uygulamasıyla astım semptomlarında gerileme, ciddi atakların sıklığında azalma, astım-bağımlı hayat kalitesinde artma göstermişlerdir. Biyolojik terapinin aksine uzun süreli tedavi gerektirmeyen dolayısıyla maliyet hesabının öne çıkacağı bir tedavidir. En çok fayda görmesi muhtemel uygun hasta seçimi, işlem boyunca dikkatli yaklaşım, işlem sonrası yakın hasta takibi önemli basamaklardır ve bronşiyal termoplastinin güvenle uygulanmasını ve en iyi sonuçların alınmasını sağlayacaktır. Sonuç olarak, bronşiyal termoplasti medikal tedaviyle kontrol altına alınamayan orta ve ağır astımlı hastaların tedavisinde umut verici bir tedavi yaklaşımıdır.

KAYNAKLAR

1. Mayse ML, Castro M. Bronchial Thermoplasty in Interventional Pulmonary Medicine in Beamis Jr JF, Mathur P, Mehta AC, eds. 2nd ed. Informa, New York 2010;169-84.
2. Sung A, Naidich D, Belinskaya I, Raouf S. The role of chest radiography and computed tomography in the diagnosis and management of asthma. Curr Opin Pulm Med 2007;13:31-6.
3. Busse WW, Wanner A, Adams K, et al. Investigative bronchoprovocation and bronchoscopy in airway diseases. Am J Respir Crit Care Med 2005;172:807-16.
4. Cox G. New interventions in asthma including bronchial thermoplasty. Curr Opin Pulm Med 2008;14:77-81.

5. Kharitonov SA, Barnes PJ. Exhaled biomarkers. *Chest* 2006;130:1541-6.
6. Kelly MM, Hargreave FE, Cox G. A method to preserve sputum for delayed examination. *Eur Respir J* 2003;22:996-1000.
7. Belda J, Parameswaran K, Hargreave FE. Comparison of two methods of processing induced sputum: selected versus entire sputum. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:680-2.
8. Yaşar Z, Çetinkaya E. Bronşiyal termoplasti; astımda yeni tedavi seçeneği. *Tüberk Toraks* 2014;62:291-300.
9. Akinbami LJ, Moorman JE, Bailey C, et al. Trends in asthma prevalence, health care use, and mortality in the united states, 2001-2010. NCHS Data Brief 2012;94. Available at: <http://www.cdc.gov/nchs/data/databriefs/db94.pdf>. Accessed 2012.
10. Barnett SB, Nurmagambetov TA. Costs of asthma in the united states: 2002-2007. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:145-52.
11. Dheda K, Koegelenberg CFN, Esmail A, et al. healthcare delivery indications for the use of bronchial thermoplasty in severe asthma. *S Afr Med J* 2015;105:808-9.
12. Morosco G, Kiley J (directors). Guidelines for the diagnosis and management of asthma. National asthma education and prevention program expert panel report 3. National Heart, Lung, and Blood Institute 2007;1-60.
13. Panettieri RA, Kotlikoff MI, Gerthoffer WT, et al. Airway smooth muscle in bronchial tone, inflammation, and remodeling. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:248-52.
14. Heard B, Hossain S. Hyperplasia of bronchial muscle in asthma. *J Pathol* 1971;110:319-31.
15. James A, Paré P, Hogg J. The mechanics of airway narrowing in asthma. *Am Rev Respir Dis* 1989;139:242-6.
16. Fredberg JJ, Inouye D, Miller B, et al. Airway smooth muscle, tidal stretches, and dynamically determined contractile states. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:1752-9.
17. Skloot G, Permutt S, Toghias A. Airway hyperresponsiveness in asthma: a problem of limited smooth muscle relaxation with inspiration. *J Clin Invest* 1995;96:2393-403.
18. Lambert R, Wiggs B, Kuwano K, Hogg J, Paré PD. Functional significance of increased airway smooth muscle in asthma and COPD. *J Appl Physiol* 1993;74:2771-81.
19. Wiggs B, Bosken C, Paré PD, James AL, Hogg JC. A model of airway narrowing in asthma and in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:1251-8.
20. Ding D, Martin J, Macklem P. Effects of lung on maximal methacholine-induced broncho-constriction in normal humans. *J Appl Physiol* 1987;62:1324-30.
21. Macklem P. A theoretical analysis of the effect of airway smooth muscle load on airway narrowing. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:83-9.
22. James AL, Elliot JG, Jones RL, et al. Airway smooth muscle hypertrophy and hyperplasia in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185:1058-64.
23. National center for health statistics, centers for disease control and prevention. Asthma prevalence, healthcare us and mortality, 2002. www.cdc.gov/nchs/products/pubs/pubd/hestats/asthma/asthma.htm (Accessed 30 October 2007).
24. Turner MO, Hussack P, Sears MR, Dolovich J, Hargreave FE. Exacerbations of asthma without sputum eosinophilia. *Thorax* 1995;50:1057-61.
25. Douwes J, Gibson P, Pekkanen J, Pearce N. Noneosinophilic asthma: importance and possible mechanisms. *Thorax* 2002;57:643-8.
26. Holgate ST, Chuchalin AG, Hebert J, et al. Efficacy and safety of a recombinant anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab) in severe allergic asthma. *Clin Exp Allergy* 2004;34:632-8.
27. Nair P, Pizzichini MM, Kjarsgaard M, et al. Mepolizumab for prednisone-dependent asthma with sputum eosinophilia. *New England J Med* 2009;360:985-93.
28. Wenzel SE, Barnes PJ, Bleecker ER, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of tumor necrosis factor-alpha blockade in severe persistent asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:549-58.
29. Thomson NC, Bicknell S, Chaudhuri R. Bronchial thermoplasty for severe asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012;12:241-8.
30. Doherty DE. The pathophysiology of airway dysfunction. *Am J Med* 2004;117(Suppl 12A):11-23.
31. Woodruff PG, Dolganov GM, Ferranco RE, et al. Hyperplasia of smooth muscle in mild to moderate asthma without changes in cell size or gene expression. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:1001-6.
32. Cox G, Miller J, Mitzner W, Leff AR. Radiofrequency ablation of airway smooth muscle for sustained treatment of asthma: rationale and preliminary investigations. *Eur Respir J* 2004;24:659-63.
33. Boston scientific corporation. <http://www.btforasthma.com/health-care-plans>
34. Cox G, Thomson NC, Rubin AS, Niven RM, Corris PA, Siersted HC. Asthma control in the year following bronchial thermoplasty. *N Engl J Med* 2007;356:1327-37.
35. Danek CJ, Lombard CM, Dungworth DL, et al. Reduction in airway hyper responsiveness to methacholine by the application of RF energy in dogs. *J Appl Physiol* 2004;97:1946-53.
36. Brown R, Wizeman W, Danek C, et al. In vivo evaluation of the effectiveness of bronchial thermoplasty with computed tomography. *J Appl Physiol* 2005;98:1606.
37. Miller JD, Cox G, Vincic L, Lombard CM, Loomas BE, Danek CJ. A prospective feasibility study of bronchial thermoplasty in the human airway. *Chest* 2005;127:1999-2006.
38. Ambrogi MC, Fanucchi O, Lencioni R, Cioni R, Mussi A. Pulmonary radiofrequency ablation in a single lung patient. *Thorax* 2006;61:828-9.
39. Benussi S, Cini R, Gaynor SL, Alfieri O, Calafiore AM. Bipolar radiofrequency maze procedure through a transeptal approach. *Annals Thoracic Surgery* 2010;90:1025-7.
40. Dyrda P, Tazzeo T, DoHarris L, et al. Acute response of airway muscle to extreme temperature includes disruption of actin-myosin interaction. *Am Respiratory Cell and Molecular Biology* 2011;44:213-21.
41. Cox G, Miller JD, McWilliams A, Fitzgerald JM, Lam S. Bronchial thermoplasty for asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:965-9.
42. Smith AD, Cowan JO, Brassett KP, Herbison GP, Taylor DR. Use of exhaled nitric oxide measurements to guide treatment in chronic asthma. *N Engl J Med* 2005;352:2163-73.
43. Pavord ID, Cox G, Thomson NC, et al. Safety and efficacy of bronchial thermoplasty in symptomatic, severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:1185-91.
44. Castro M, Rubin AS, Laviolette M, et al. Effectiveness and safety of bronchial thermoplasty in the treatment of severe asthma: a multicenter, randomized, double-blind, sham-controlled clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:116-24.

45. Sheshadri A, McKenzie M, Castro M. Critical review of bronchial thermoplasty: where should it fit into asthma therapy? *Curr Allergy Asthma Rep* 2014;14:470-8.
46. Wahidi MM, Kraft M. Bronchial thermoplasty for severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185:709-14.
47. Laxmanan B, Hogarth DK. Bronchial thermoplasty in asthma: current perspectives. *Journal of Asthma and Allergy* 2015;8:39-49.
48. Bronchial thermoplasty for severe asthma. Interventional procedure guidance. Published, 2012. nice.org.uk/guidance/ipg419
49. Duhamel DR, Hales JB. Bronchial thermoplasty: a novel therapeutic approach to severe asthma. *Journal of visualized experiments. J Vis Exp* 2010;4:45.
50. Mayse ML, Laviolette M, Rubin AS, et al. Clinical pearls for bronchial thermoplasty. How I do it. *J Bronchol* 2007;14:115-23.
51. Gudmundsson G, Gross TJ. Middle lobe syndrome. *Am Fam Physician* 1996;53:2547-50.
52. Banyai A. The middle lobe syndrome and its quasivariants. *Chest* 1974;65:135.
53. Sheshadri A, Castro M, Chen A. Bronchial thermoplasty a novel therapy for severe asthma. *Clin Chest Med* 2013;34:437-44.
54. Langmack EL, Martin RJ, Pak J, et al. Serum lidocaine concentrations in asthmatics undergoing research bronchoscopy. *Chest* 2000;117:1055-60.