

# ENDOSKOPIK AKCİĞER VOLÜM KÜÇÜLTME

**Felix HERTH, Daniela GOMPELMANN**

Heidelberg Üniversitesi Toraks Klinik Pnömonoloji ve Yoğun Bakım Departmanı, Heidelberg, Germany

**e-mail:** felix.herth@thoraxklinik-heidelberg.de

**Çeviren:** Fatma Evyapan

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

## AKCİĞERDE ENDOSKOPIK VOLÜM AZALTIMASI (EVA)

Amfizem çoğunlukla inhale edilen zararlı ajanlara uzun süreli maruziyetin yol açtığı inflamasyon sonucu akciğerlerde ilerleyici fonksiyon kaybına yol açan hastalıktır. Bu hastalığın en sık rastlanan nedeni sigara içilmesidir, buna karşın olguların ancak %10'undan genetik, mesleki ve çevresel faktörler sorumludur (1). Her ne kadar toplum sağlığı politikaları sigara içiminin yasaklanması için oldukça sıkı, engelleyici yasaları yürürlüğe koysalar da günümüzde sigara tüm dünyada önemli hastalıkların ve bunların neden olduğu işgücü kayıplarının başta gelen nedeni olmaya devam etmektedir. Şu anda sigara içen ve sigara içmeye yeni başlamış kişiler nedeniyle gelecek yıllarda da amfizem önemli bir morbidite ve mortalite neden olmaya devam edecektir (2)

Amfizem KOAH'lı hastalarda alveoler dokuda irreversibl olarak yıkıma yol açma özelliği taşımaktadır. Bu açıdan ön planda havayollarını tutan kronik bronşitten farklılıklar göstermektedir. Amfizemdeki kronik inflamasyona bağlı doku hasarı akciğerde elastik recoil kaybına, progressif hiperinflasyona ve küçük havayollarının erken kapanmasına bağlı olarak hava hapsine neden olmaktadır. Bunun sonucunda akciğerler aşırı şişkin olduklarından tamamen ekspansiyon olamaz ve nispeten rijid yapıdaki göğüs kafesi içerisinde etkin olarak işlev göremez. Yüksek akciğer volümlerinde solunum yapan hastanın derin nefes alamadığı için egzersiz kapasitesi azalmıştır. Solunum kasları mekanik olarak dezavantajlı bir konumda işlev görmek zorunda kalmaktadır ve solunum işi artmıştır. Hastalarda kronik nefes darlığı, azalmış egzersiz kapasitesi ve yaşam kalitesinde bozulma önemli sorunlar olarak karşımıza çıkar. Amfizemde temel

sorun elastik dokuda yıkıma bağlı ortaya çıkan hiperinflasyon olduğu için, temel olarak bronkodilatörler ve antiinflamatuar özelliklere sahip konvansiyonel medikal tedavinin yararları genelde sınırlıdır (1,3).

İleri evrede akciğer volüm küçültücü cerrahi (AVKC;LVRS) ve akciğer transplantasyonu gibi cerrahi tedaviler uygulanır. Solunum kapasitesini ve akciğerdeki hiperinflasyonu azaltmak amacıyla akciğerin hasarlı bölgeleri çıkartılmaktadır. İster medyan sternotomi, isterse daha az invaziv olarak video yardımcı torakoskopiyle uygulansın AVKC (LVRS), özellikle yaşlı, sınırlı solunum kapasitesine sahip ve komorbiditeleri de bulunan yaşlı popülasyonda uygulanan önemli bir girişimdir. AVKC (LVRS) özellikle sorunlu yani aşırı şişkin akciğer alanlarının doğrudan çıkartılmasına yönelik olduğu için, seçilmiş hastalarda oldukça yararlıdır (4-6). Akciğerler ve göğüs duvarı arasında olması gereken normal ilişkinin yeniden kurulması ile volüm küçültülmesi hava hapsini azaltır, elastik recoili düzeltir, ekspiratuar akımı artırır, göğüs kafesi ve diyafragmanın daha etkin bir biçimde işlev görmesini sağlar. Klinik olarak da dispne azalır, egzersiz kapasitesi artar, ve yaşam kalitesinin tüm bileşenlerinde düzelme elde edilir. Akciğer volüm küçültücü cerrahinin yararları hem tek merkezli çalışmalarda hem de ABD'de 17 merkezli 1218 hastayı kapsayan çok merkezli Ulusal Amfizem Tedavi Çalışması'nda ortaya konulmuştur (National Emphysema Treatment Trial: NETT) (7). NETT'de seçilmiş ve AVKC (LVRS) uygulanması için randomize edilmiş hastalarda akciğer fonksiyonlarında, egzersiz kapasitesinde ve yaşam kalitesinde önemli iyileşmeler sağlanmıştır. Bununla birlikte NETT bu hastalarda ağır kardiyopulmoner komplikasyonlar geliştiği ve ağır amfizemli hastaların da tamamında aynı başarılı

sonuçların elde edilemediğini de ortaya koymuştur (8,9). NETT çalışmasına alınan hastaların %59'unda cerrahiden sonraki ilk 30 gün içerisinde önemli kardiyak ve solunumsal komplikasyonlar gelişmiştir. Dahası ağır amfizemli hastaların bazılarında cerrahi sonrası hastalık daha da kötüleşmiştir. FEV<sub>1</sub>'in beklenenin %20'sinden az olduğu olgularda, gerek homojen hastalık gerekse difüzyon kapasitesinde azalma olduğu durumlarda (<%20 beklenen) LVRSi takiben 90 günlük mortalitede istatistiksel olarak artış olduğu gösterilmiştir (10). Post-hoc analizlerinde üst lobun dışında amfizemi olan ve yüksek egzersiz kapasitesi olanlarda da LVRS sonrası mortalite artışında bir eğilim olduğu gösterilmiştir. Yani potansiyel yararları görülmesine karşın, ABD'de her yıl LVRS yapılan olguların sayısı 300'ün altındadır ve Avrupada'da da olgu sayısı ABD'deki gibi azdır (11).

Girişim önemli riskleri de beraberinde taşımaktadır. Post-op 3 aylık mortalite %5-10 civarındadır ve ölümcül olmayan operatif komplikasyon oranı %60'a yaklaşmaktadır. LVRS için hastanede medyan kalış süresi ABD'de 10 gün (rank: 8-14), Kanada'da 22 gün (rank 4-161 gün) ve Avrupa'da 14,5 gündür (rank 9-35 gün) (12,13).

Akciğer transplantasyonu da akciğer fonksiyonlarını, semptomlar ve fonksiyonel kapasiteyi düzeltmektedir. Ama verici organ kısıtlılığı ve bu konuda özelleşmiş üçüncü basamak merkezlerin az sayıda olması nedeniyle yılda ancak yaklaşık 2000 kişiye uygulanabilmektedir. En sık rastlanan endikasyon nedeni KOAH'tır ve transplantasyona giden olguların %37'si bu endikasyonla opere olmaktadır (14). Her ne kadar tek akciğer transplantasyonu KOAH için en sık uygulanan girişim olsa da, bilateral transplantasyona giden KOAH'lı hastaların sayısı gittikçe artmaktadır (15). Dahası, transplantasyonun amfizem nedeniyle toplam mortaliteyi azaltıcı bir etkisi de gösterilememiştir. Akciğer transplantasyonuna giden hastalarda kronik rejeksiyon hala çözülememiş önemli bir sorun olmaya devam etmektedir ve %50'lik 5 yıllık mortaliteye sahiptir (14).

Bu nedenle bu tip hastalarda akciğer volümünü azaltmak için torakotomi gerektirmeyen minimal invaziv teknikler uygulanması gerekliliği gündeme gelmiştir. Günümüzde cerrahi LVR yöntemlerinin yerini alabilecek kadar başarılı ama beraberinde cerrahi morbiditenin bulunmadığı farklı endoskopik LVR (ELVR) sistemleri değerlendirilmektedir. Günümüzde uygulanan teknikler BT'deki morfolojiye ve amfizemin alt tipine göre değişmektedir.

Heterojen hastalık için etkinlikleri birbirlerine benzer reversibl bloke edici teknikler ile bloke edici olmayan irreversibl seçenekler söz konusudur Segment bronşu ile amfizematöz akciğer parankiması arasında bir bağlantı kurulması ekspiratuvar akımın kolaylaşmasını sağlayan fazladan anatomik bir yol oluşturmaktadır ve özellikle amfizematöz değişiklikleri homojen olan hastalarda önemlidir. Bu derlemenin amacı konuyla ilgili teknik uygulamaların ve ilgili kaynakların gözden geçirilmesidir.

### Bloke edici reversibl gereçler:

#### Pulmonx valv:

Günümüzde üzerinde en fazla deneyim kazanılmış olan gereç Zephyr® (Pulmonx, Inc., Palo Alto, CA, USA) marka endobronşial valvdir (EBV). Bu implant silikondan yapılmış tek yönlü bir valv olup nitinol bir stent üzerine yerleştirilmiştir (resim 1). Bu gerecin amacı bloke edilen segmente havanın girişini engellerken ekspire edilen havanın ve sekresyonların çıkışını sağlamaktır böylece izole amfizematöz segmentin atelektazisi sağlanarak bunu takiben akciğer volümü azaltılmış olur (16). Valv fleksibl bronkoskopun çalışma kanalından uygulanır ve önceki modellere göre ekspiratuvar akım direnci daha düşüktür. Toma ve arkadaşları (17) endobronşial valv aracılıklı volüm küçültülmesi konusunda ilk pilot çalışmayı yayınlamışlardır. Medyan FEV<sub>1</sub> değerleri 0,79 litre (beklenenin %24'ü) olan 8 hastaya ortalama 3,1 valv takılmıştır. Dört hafta sonra FEV<sub>1</sub> %34, medyan DLCO ise %29 artmıştır. Hastaların %50'sinde üst lob kollapsı saptanmış ve özellikle kollaps belirtileri olan bu hastalarda akciğer fonksiyonlarında düzelme en yüksek düzeylere erişmiştir. İki hastada valvle aynı tarafta pnömotoraks gelişmiş üç hastada KOAH alevlenmesi gelişmiştir. Bunu takiben çeşitli hasta serileri yayımlanmıştır (18-20) ve en son Zephyr® valviyle tedavi edilen 98 hastanın verilerinin sunulduğu bir makale yayımlanmıştır (21). Doksan günlük takip sonucu rezidüel volümün %4.9 azaldığı, FEV<sub>1</sub>'in %11; FVC'nin % arttığı; altı dakika yürüme mesafesinin %23 arttığı gösterilmiştir. Tek taraflı LVRS yapılanlarda, lobar eklüzyon uygulananlarda



Resim 1. Sol üst loba yerleştirilmiş endobronşial valvler

ve bazal FEV<sub>1</sub> değerleri beklenin %30'undan az; rezidüel volümün ise beklenenin %225'inden fazla olduğu hastalarda daha iyi düzelme sağlandığı görülmüştür.

Valv uygulanan ve LVRS cerrahisi yapılan hastaların kıyaslandığı prospektif, randomize çok merkezli bir araştırmada tek taraflı endobronşial valvlerin amfizemli hastalarda akciğer fonksiyonlarını ve egzersiz toleransını etkin ve güvenli bir biçimde iyileştirdiği kanıtlandı (22).

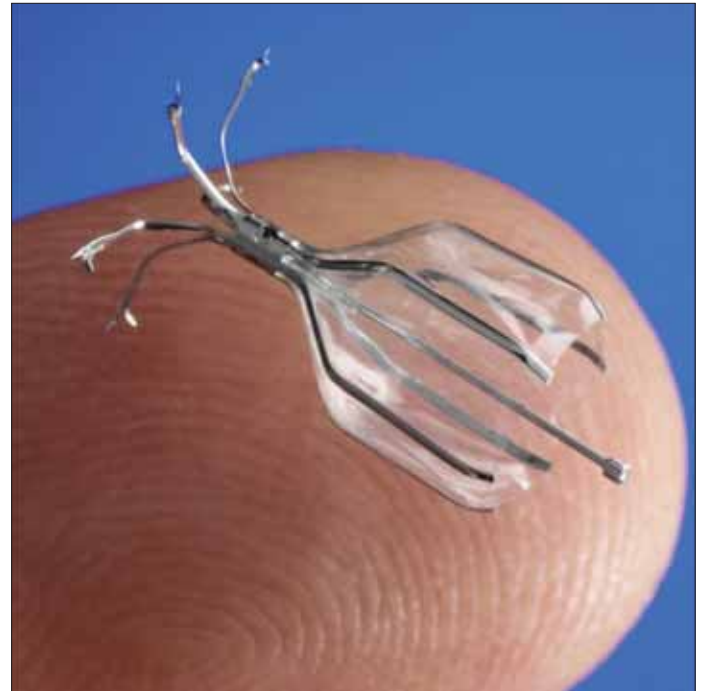
VENT (Endobronchial Valve for Emphysema Palliation Trial) çalışmasında Zephyr endobronşial valvlerinin etkinliği pulmoner rehabilitasyon da dahil olmak üzere en iyi medikal tedavi ile kıyaslanmıştır. Yüksek Rezolüsyonlu Bilgisayarlı Tomografi (YRBT) hastalığının ağırlığını, dağılımını ve interlober fissürlerin bütünlüğünü belirlemede kullanılmıştır. Mültipli vavl uygulamaları ile konservatif tedavi etkinliklerini ortaya koymadaki birincil sonlanım noktaları başlangıç ile 6 ay sonra ölçülen altı dakika yürüme mesafesinde ve FEV<sub>1</sub>'de meydana gelen değişim yüzdeleriydi. Çalışmaya 321 kişi alındı; 220 EBV tedavisi; 101 kişi ise kontrol grubu olarak randomize edildi. Çalışmanın sonunda gruplar arasındaki ortalama FEV<sub>1</sub> artış farkı %6.8 (p=0.002) ve 6 dakika yürüme mesafesinde medyan artış yüzdesi farkı %5.8 olup (p=0.019) bu artışlar EBV uygulanan grupta görülmekteydi. Yüksek heterojenite alt grubundaki, olgulardan EBV uygulananlarda ise FEV<sub>1</sub>'deki artış başlangıç düzeyine göre %12.3 (6.5-18.1); 6 dakika yürüme mesafesinde bazale göre %13.2 (4.2-22.2) artış görülmekte olup her iki parametrelerinde düzelme de istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0.001). Dört adet ikincil sonlanım noktası olan SGRQ, mMRC, günlük oksijen tüketimi ve maksimum bisiklet işyükü parametrelerinde ve kompozit BODE indeksinde de EBV ile düzelmeler olduğu görüldü. EBV uygulanan gruptan yüksek heterojenite gösteren alt gruptakilerin %40'ında BODE indeksinde 1 puan artış görülürken kontrol grubunun ancak %18,6'sında 1 puanlık artışa rastlandı. (OR:2.9; p=0.002). Onikinci ayda major komplikasyon (ölüm, ampiyem, masif hemoptizi, pnömonia, kalıcı hava kaçağı ya da solunum yetmezliği) kompozit skoru kontrol grubunda %4,6 görülmekteyken iken; EBV uygulananlarda bu oran %10.3 idi (p=0.17) (23). LVRS ile benzer biçimde, heterojen akciğer tutulması olanlarda akciğer fonksiyonlarında ve klinik yararlanım daha yüksek oranda görülmekteydi. Burada da benzer biçimde akciğerlerin ağır biçimde hasarlanmış ünitelerinin küçülmesi ve yerlerini daha iyi işlev gören daha az amfizemli, daha az hasarlı, daha canlı üniteleri genişleyerek akciğer mekaniklerinde düzelmeye yol açması söz konusudur. Kantitatif amfizem ölçümlerinde hedeflenen doku ile ona komşu doku arasındaki heterojenite farkları yüksek olan ( $\geq$ %15) hastalarda EBV tedavisini takiben FEV<sub>1</sub> ve 6 dakika yürüme testi düzelmeleri, heterojeniteleri düşük olan gruba göre daha iyiydi. Yüksek heterojenite alt grubundaki hastaların klinik yararlanma oranlarının daha fazla olduğu göz önüne alındığında, hasta seçiminin daha iyi hale

getirilmesi ve ve lobar volüm küçültme girişimlerinin klinik yanıtlarının izlenmesinde kantitatif HRCT kullanımı oldukça önemli bir araç olduğu anlaşılmaktadır.

BT'de fissürlerin tam ya da kısmi görülmesi de tedaviye yanıtın öngörülmesinde bağımsız bir risk faktörü olduğu saptanmıştır. Eksize edilen insan akciğerlerinde yapılan çalışmalarda interlober fissürlerde %21 ila %30 arasında önemli defektler olduğu görülmüştür (24-27). Normal akciğerin aksine, amfizemli akciğerlerde bu kollateral kanallardaki direnç, havayolu direncine nazaran daha düşüktür (28-39). Loblar arasındaki bu düşük dirençli kollateral kanalların, izole lobar uygulanan volüm küçültücü girişimlerin etkinliğini azalatabileceği düşünülerek, çalışmalar sırasında yapılan analizlerin değerlendirilmesinde BT'deki fissürlerin tam olarak izlenip izlenmediği, göz önüne alınmaktadır (31-33). Bu yaklaşımın doğru olduğu fissürlerin tam olarak izlenmesinin lobar volümlerde meydana gelen azalmanın düzeyiyle korelasyon göstermesiyle ortaya konmuştur. Ameliyat öncesi fissür bütünlüğüne dikkat etmek hasta seçiminin daha isabetli yapılmasını ve böylece EBV'ye klinik yanıtı engelleyen kollateral akımın mümkün olduğunca az olmasını sağlamış olur.

### Spiration valv

İntrabronşial Valv (IBV; Spiration Inc, Redmond WA) da implante edilebilen bir gereç olup (resim 2) hedeflenen hastalıklı amfizematöz akciğerin segmentlerinde hava akımını engellemek için tasarlanmıştır. Tek yönlü bir valv olup altı adet nitinolden yapılmış bir destek üzerinde yer almaktadır ve üzerinde şemsiye şeklinde poliüretan bir kılıf yer almaktadır, bu şemsiye bronş mukozasına minimal basınç



Resim 2. intrabronşiyal aparat

uygulayarak havayolunun şekline uygun bir biçimde onun kapanmasını sağlar. Valv hedeflenen havayolunda, uygulandığı yerin distalinde hava akımını sınırlandırır ama distaldeki hava hapsi ve sekresyonların dışarıya çıkmasına izin verir. Randomize olmayan pilot bir çalışmada 28 hasta 6 ay boyunca St George Solunum anketi ile izlenmiş ve anket skorlarında başlangıç düzeyine göre 26.8 puanlık düzelmeler saptanmıştır (34). Bu yaklaşımda fizyolojik parametrelerde bir düzelmeye rastlanmamıştır. Olguların %17'sinde komplikasyonlar gelişmiştir. Bunlar arasında en sık olanlar girişim öncesi aritmliler, bronkospazm, pnömoni ve KOAH alevlenmesidir (35). Pnömotoraks bildirilmemiştir. Bu sistemle ilgili iki araştırmanın hasta alım aşamaları tamamlanmıştır ve ABD çalışmalarının verilerinden bir bölümü yayımlanmıştır. Bu çok merkezli çalışmada ağır obstrüksiyonlu, hiperinflasyonlu ve üst lobda belirgin amfizemli hastalar bilateral olarak üst loblara yerleştirilen valvler ile tedavi edilmiştir. Valvler %99.7 oranında bir başarıyla istenen bölgelere yerleştirilebilmiş, erozyon ya da migrasyona rastlanmamıştır. İşleme bağlı ölüm bildirilmemiş olup 30 aylık mortalite ve morbidite %5.5 ve %1.1 olarak bildirilmiştir. Pnömotoraks uygulanan gerece bağlı olarak en sık rastlanan ağır komplikasyondur genelde bir lobun tüm segmentleri tıkandığında özellikle de sol üst lobun tüm segmentleri tıkandığında ortaya çıkmaktadır. Altı ayda hastaların %55'inin yaşam kalitelerinde önemli düzeylerde düzelmeler saptanmıştır ama maalesef randomize edilmiş bir kontrol grubu bulunmamaktadır. Sağlığa bağlı yaşam kalitesi tedavi edilen loblarda, görünür atelektazi olmaksızın volüm azalmasını sağlamıştı (ortalama 294 ml). İnspire edilen hava hacminin tedavi edilmeyen bölümlere kayması nedeniyle akciğer total akciğer hacmi değişmemiştir. Perfüzyon sintigrafisindeki değişikliklerle birlikte değerlendirildiğinde bu durum akciğerin üst lob dışında kalan bölgelerinde ventilasyon ve perfüzyon dengesinde düzelmeler olduğunu düşündürmektedir.

#### **Başarı ya da başarısızlığın ortaya çıkma mekanizmaları**

Bloke edici gereçlerle yapılan endobronşial volüm küçültücü girişimler amfizemli akciğer alanlarında atelektazi geliştirmek amacıyla yapılırsa bile pilot çalışma hem lobar kollapsın nisbeten daha nadir oluştuğunu hem de bunun klinik olarak belirgin bir fayda sağlamadığını ortaya koydu bu nedenle başka fizyolojik mekanizmaların da burada rolü olabileceği düşünüldü. Bununla birlikte bu tip mekanizmaları teknik olarak ortaya koyabilmek de zor olabilir çünkü var olan amfizeme bağlı parankim yıkımı fissürlerde olduğu gibi doğru lokalizasyonun yapılmasını güçleştirmektedir. Kollateral ventilasyonun varlığı ilk olarak Van Allen (36) tarafından doğrulanmıştır, Araştırmacı komplet bir bronş obstrüksiyonunu takiben bile distalde gaz alışverişi ve ventilasyonun ortaya çıkabileceğini bunun da obstrüksiyona uğrayan akciğer ile ventilasyonu devam eden akciğer arasındaki bağlantılar sayesinde gerçekleştiği sonucuna varmıştır. Amfizemde ortaya çıkan alveoler yıkım süreci nor-

mal akciğer yapısında bozulmaya neden olmakta ve bunun sonucu inkomplet interlober fissürler amfizemli akciğerlerde normallere oranla daha fazla görülmektedir (37). Chartis™ sistemi (Pulmonx Inc, Paolo Alto, CA (USA) bronkoskopi sırasında CV ölçümü uygulanabilen ilk teknik olmuştur. Kateter bronkoskopun çalışma kanalına yerleştirilmektedir. Bronkoskopi hedef akciğer segmentine ulaşıldığında distal uçtaki balonun şişirilmesiyle segment havayolu kapatılarak havanın hem girişi hem de çıkışı engellenir. Bunun yerine hava hedef komponentten dışarıya sadece kateterin santral lumeni aracılığıyla çıkar. Spontan solunum sırasında kateterden dışarıya çıkan hava akım hızı ve hacmi bir grafik halinde görüntülenir. Balonla bu şekilde izole edilen akciğer kompartmanında hava basınçları ve hacimlerinin bu şekilde fonksiyonel olarak tayinini beş dakika gibi kısa bir sürede yapabilmek mümkün olmaktadır (38). Bu sistemden elde edilen ilk veriler Zephyr® gereci ile yapılan ELVR sonrası ölçümler ve atelektazi varlığı ile korelasyon göstermiştir (38).

#### **BLOKAJ YAPMAYAN GEREÇLER**

##### **Akciğer volüm küçültücü coiller (teller)**

PneumRx akciğer volüm küçültücü teller (PneumRx, Inc, Mountain View CA, USA) nitinol tellerden oluşmuş olup bunlar açıldıktan sonra parankimde kompresyon yaratacak bir biçim alacak şekilde önceden yerleştirilmişlerdir (resim 3). Bu teller kendilerine uygun bir taşıyıcı sistem kullanılarak bronkoskopik olarak yerleştirilmektedir. İlk önce seçilen segmentteki havayolu bronkoskopik olarak belirlenir ve direnci düşük olan kılavuz tel floroskopi altında



**Resim 3.** Üst loblara bilateral coil yerleştirilmesi sonrasında hastanın akciğer grafisi

havayoluna ilerletilir. Bir kateter ise kılavuz telin üzerinden geçirilir ve havayolunun uzunluğu kılavuz telin üzerindeki radyopak markerler aracılığıyla ölçülür. Kateter geriye çekildiğinde yay şeklindeki telin aracılığıyla havayolunu bağlı bulunduğu parankim ile birlikte geriye çekmesi sağlanır. Yerleştirme sürecini tersinden uygulayarak bu coili çıkartmak ya da yeniden yerleştirmek mümkündür. En sık uygulanan uzunluklar 100 ve 125 mm'dir. Bu konudaki ilk araştırmada Herth ve arkadaşları bu coili 12 hastaya uygulamışlardır Bunlardan iki tanesine ikinci bir uygulama yapılmıştır. Bu hastalardan 11 tanesinde toplam 33 istenmeyen olay ortaya çıkmıştır. Bunlardan %42'sinin (14/33) bu girişime bağlı "olmadığı" sonucuna varılmış ve %58'inin (19/33) ise "muhtemelen "bu gerece ya da girişime bağlı olabileceği sonucuna varılmıştır. Bu başarısızlıkların hiçbirinin kesin olarak gereç ya da girişimle ilişkili olmadığı düşünülmektedir. Gereç ya da girişime bağlı olabilecek yan etkiler ise dispne (10 olay), öksürük (5 olay) KOAH alevlenmesi (3 olay) ve göğüs ağrısı (1 olay). Pnömotoraks bildirilmemiştir. Her ne kadar bu çalışma girişimin etkinliğini ortaya koymak ya da analiz etmek amacıyla yapılmamışsa da bazı ilginç eğilimler ortaya çıkmıştır. Her ne kadar tüm hastalar göz önüne alındığında hedeflenen noktalardaki etkinlik düzeyleri düşük olsa da heterojen hastalığı olan gruptaki hastalarda akciğer fonksiyonlarında, akciğer volümlerinde, altı dakika yürüme testinde ve yaşam kalitesi ölçümlerinde önemli düzeyde iyileşmeler elde edilmiştir. Şu anda yürütülmekte olan çalışmalar ise etkinliği ortaya koymaya yöneliktir.

## BLOKAJ YAPMAYAN İRREVERSİBL TEKNİKLER

### Bronkoskopik termal buhar ablasyonu (BTVA)

Bronkoskopik termal buhar ablasyon sistemi (Uptake Medical, Seattle WA, USA) minimal invaziv bronkoskopik tedavi olup heterojen amfizemli hastalarda akciğer volümünü küçültmek amacıyla uygulanmaktadır. Bu yaklaşımın diğer deneysel yaklaşımlara göre potansiyel yararları kollateral ventilasyondan bağımsız olmasıdır.

Sistem hedeflenen amfizemli akciğer bölgelerine ısıtılmış su buharını uygulamak amacıyla kullanılan tek kullanımlık bir bronkoskopik kateter ve tekrar kullanılabilir buhar Jeneratöründen meydana gelmiştir. Girişim sırasında buhar Kateteri bronkoskopik olarak tedavi için seçilen hava yolunun içerisine yerleştirilir ve buhar kateteri tıkaçıcı balonu şişirilir ve daha önceden belirlenmiş buhar miktarı hedeflenen lobar segmente verilir. Bu sistem termal enerjinin endobronşial olarak uygulanmasını sağlayarak hedeflenen bölgede tam ve kalıcı akciğer volümü azaltılmasını gerçekleştirme olanağı verir. Buhar bazlı BTVA'nın başarısının pek çok faktöre bağlı olabileceği düşünülmektedir. Termal enerji (ya da sıcak) uygulanması dokuda akut bir hasarlanmaya neden olur ve bunu takiben doku tamiri uyarılarak fibrozis ve dolayısı ile akciğer volümünde bir azal-

ma ortaya çıkar. Termal dozun verilmesi (buhar ısısındaki değişiklikler ve uygulanma sayıları ile birlikte) de başka etkilere yol açabilir bunlar arasında hücrelerin tamamıyla ölmesi ve/veya iyileşme sürecinin başlaması, yeni fibroblastların çoğalmaya başlaması ve kollajen depolanması gibi süreçlerin hepsi BTVA için gerekli histolojik değişikliklerin ortaya çıkmasını sağlayabilmektedir. LVRS'de olduğu gibi BTVA da toraks kafesinde akciğeri küçülterek (akciğerin küçülmesini canlılığını kaybetmiş amfizemli akciğer dokusunun volümünü azaltmasıyla sağlar) yeni alanlar ortaya çıkartır. Kalan akciğer ve kasları (interkostal kaslar ve diafragma) daha etkin bir biçimde çalışır hale gelir. Herth ve ark (40) yapmış oldukları ilk çalışmada hastalara tek taraflı uygulama yapılmıştır. Hepsinde de akciğer grafisinde erken fazda hedeflenen akciğer alanında inflamatuvar yanıtın belirtisi olarak opasite geliştiği görülmüştür. Yan etkiler KOAH alevlenmesi ve hemoptizi idi. KOAH alevlenmesi olan iki olguda hastanede kalış süresi pnömuniye bağlı olarak uzadı. Tüm hastalarda akciğer volüm küçültülmesi sağlandı ve 30 günlük takip sonucunda FEV<sub>1</sub>'de ortalama %13.4, VC'de ortalama %6.3 ve RV'de ortalama %9 düzelleme sağlandı.

BTVA konusundaki erken veriler de bu girişimin uygulanabilirliğini, kabul edilebilir güvenlik profilini ve potansiyel etkinliğini doğrulamaktadır.

### Polimerik akciğer volüm küçültülmesi (PLVR)

Aeris polimerik akciğer volüm küçültülme (PLVR) sistemi (Aeris Therapeutics, Inc.Wobun, MA, USA) yeni bir gereç sistemi olup ileri evre amfizemi tedavi etmek amacıyla geliştirilmiştir. PLVR tedavisi bronkoskopik olarak uygulanmaktadır ve büyük bir cerrahi girişim olan LVRS'de rastlanan önemli mali yük ve cerrahi riskler olmaksızın akciğer volüm azaltılmasının fizyolojik yararlarını elde etmeye yönelik tasarlanmıştır. LVRS gibi PLVR de medikal tedaviyi tamamlamak amacıyla uygulanmaktadır. PLVR'nin yararlı etkilerini ortaya çıkaran mekanizmalarının cerrahi olarak uygulanan akciğer volüm küçültücü cerrahi ile benzer olduğu ileri sürülmektedir yani akciğer hiperinflasyonunu azaltarak bunun doğrudan sonucu olarak da akciğerin esneme gücünü arttırmaktadır. PLVR akciğer dokusunu cerrahi olmayan yoldan, hasarlı alveollere akan, akciğer dokularına yapışan ve köpüğün içerisindeki gaz absorbe oldukça ve köpük kollabe oldukça akciğer hacminde azalmaya yol açan Hydrogel-Köpük aracılığıyla azaltmak üzere tasarlanmıştır. Bunun sonucu akciğerlerdeki aşırı şişkinleşmiş bölgeler küçülür ve tedavi edici etki ortaya çıkar. PLVR ile yapılan açık etiketli,çok merkezli doz düzenleyici çalışmada Hydrogel 8 adet subsegmental bölgeye uygulanmış ve sonuçları European Respiratory Society'nin 2009 yılındaki kongresinde sunulmuştur (41). PLVR'nin 6 aylık takiplerde fizyolojik ve fonksiyonel parametrelerde önemli ölçüde düzelmelere neden olduğu, buna karşın kabul edilebilir bir güvenlik profili olduğu gösterilmiştir. Düzelmeler 20 ml/

bölgelik dozlarda 10 ml/bölge'lik dozlara göre hem daha iyi hem de daha uzun süreli olmuştur.

## HOMOJEN HASTALIK

### Havayolu By pass sistemi

Havayolu Bypass (Bronchus Technologies Inc. Mountain View CA) şu anda araştırma aşamasındaki bronkoskopik bir girişim olup ilerlemiş homojen amfizemi olan hastalarda akciğer fonksiyonlarını ve nefes darlığını azaltmak amacıyla tasarlanmıştır. Girişim sırasında hasarlanmış akciğer parankimi ile doğal havayolları arasında bağlantı oluşturmak amacıyla doğal havayollarının duvarları aracılığıyla ekstra anatomik pasajlar oluşturulmaktadır. Bu yeni pasajlar hapsolmuş havanın kollabe olan küçük havayollarını bypass ederek bu bölgelerden kaçmasını ve aynı zamanda da kollateral olarak ventile olan dokulara ulaşabilmesini sağlamaktadır. Her bir pasaj açıldıktan sonra buraya stent yerleştirilmekte ve pasajı desteklemekte ve ileride kapanmasını önlemektedir. Hapsolan havanın volümünün azaltılması inspiratuar kasların gücünü arttırarak dispneyi düzeltmekte, akciğer fonksiyonlarında ve yaşam kalitesinde artışı sağlamaktadır.

Havayolu bypassı bronkoskopik olarak Exhale® Doppler Prob, Exhale® Transbronşial dilatasyon iğnesi ve Exhale® İlaç İçeren Stentten oluşan gereçlerle uygulanmaktadır. Tüm bu kateterler 2 mm'lik bir çalışma kanalı için uygundur. Girişim sırasında 1) Doppler probu seçilen havayolunu taramak ve kan akımını dinleyerek akımdan uzak sakin bir alan seçmek için kullanılır 2) transbronşial bir iğne ile havayolu delinir daha sonra iğne çekilerek kateter ilerletilir ve deliği genişletmek için dilate edici balon uygulanır 3) Yeni oluşturulan anatomi dışı yolak Doppler probu ile yeniden taranarak çevrede kan damarlarının bulunmadığından bir daha emin olunur. 4) İlaç yayan stent pasaja uygun pozisyonda yerleştirilir ve taşıyıcı kateter şişirilerek stent açılır.

Exhale® İlaç içeren stent taşıyıcı balon kateter içerisinde paketlenmiş halde bulunmaktadır bu balon yeni oluşturulan pasaja stenti yerleştirmek amacıyla genişleyebilmektedir. Stent (açıldığında iç çapı 3.3 mm, dış çapı 5.5 mm, uzunluğu 2 mm) paslanmaz çelik ve silikondan meydana gelmiş olup pasajın tıkanmasını engellemek amacıyla pacilitaxele batırılmış haldedir.

Havayolu by passının amfizemli hastalarda uygulanması ile ilgili yayınlanmış en geniş seride olgulara ortalama 8 adet Exhale® İlaçlı Stent implante edilmiştir (42) girişimden altı ay sonra rezidüel volümde bazal değere göre 400 ml azalma saptanmıştır ve bu azalma istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p=0,04$ ). Ayrıca modifiye MRC dispne skorunda bazal değere göre 0,5 puanlık bir azalma ( $p=0,025$ ) saptandı. Rezidüel volümün total akciğer kapasitesine olan oranının (RV/TAK) medyan değeri başlangıçta 0.67 idi. En fazla hiperinflasyon gösteren hastalar için (bu medyan değer üzerinde olan hastalar olarak tanımlanmışlardır) 6. ayda RV'de azalma 870 ml ( $p=0,022$ ) ve mMRC de

de ise 0.5 puanlık bir düşme ( $p=0,035$ ) mevcuttu. Bu grupta görülen FVC'de bazal değere göre %17.8 bir düzelme artışı istatistiksel olarak anlamlı olmasa da yine de klinik olarak anlamlı kabul edilen genel düzeyden %12'den daha yüksek bir değer elde edilmişti.

Bu çalışma ile elde edilen deneyimin etkisiyle pilot olarak Exhale Airway Stents for Emphysema (EASE) çalışmasının geliştirildi. Bu protokolda ağır homojen amfizemli hastalarda havayolu bypassının güvenilirlik ve etkinliği araştırıldı.

Bu EASE çalışmasına 42 merkezden 315 hasta alındı ve 2 hastaya karşılık bir kontrol olgusu gelecek şekilde randomizasyon yapıldı. Etkinlik açısından belirlenen son nokta 6. ayda değerlendirildi. Burada iki adet son nokta yani Zorlu vital kapasite (FVC) ve modifiye Medical Research Council Skalası (m MRC) belirlenerek yanıt verici analizi ile değerlendirildi. Bir olgunun başarılı sayılabilmesi için 6. ayda yapılan FVC ölçümünün bazal değere göre %12 düzeyinde artması ve mMRC değerinin en az bir puan düzelmesi (yani azalması) gerekmektedir.

EASE çalışması Nisan 2009'da tamamlandı. İlk sonuçlarının 2010 yılı içerisinde açıklanması beklenmektedir.

### Özet

Sigarayı bıraktırma ve oksijen tedavisinin dışında LVRS amfizemin doğal gidişini etkileyen tek tedavi olduğu gösterilmiştir. Özellikle üst lobda daha ağır amfizemi olan, düşük egzersiz kapasitesi, ve FEV<sub>1</sub> ve DLCO'su beklenen değerlerin %20'sinin altında olan hastaların özellikle bu tedaviden en fazla yararlandığı saptanmış ve bu hastaların gerek semptom , gerek fizyolojilerinde düzelme olduğu ve mortalitelerinde de azalma olduğu ortaya konmuştur.

ELVR ile ilgili günümüze kadar yayınlanmış olan çalışmaların çoğu kontrolsüz ve kör olmayan çalışmalardır ve bu nedenle hevesli araştırmacıların ve iyimser hastaların potansiyel olarak tarafı tutmalarından etkilenebilecek olumsuzluklara sahiptir. Bununla birlikte bu gereçlerin etkinlik ve güvenliklerine ait umutlandırıcı verilerin elde edilmesini sağlamışlardır. Çok merkezlik randomize bir araştırma olan VENT çalışmasının sonuçları bu konuda yapılan ilk önemli yayındır. Bu konuda halen süren pek çok araştırma bulunmaktadır ve bu yeni teknolojilerin geleceği konusunda kesin bir endikasyon sağlayabileceği umulmaktadır. Amfizemin farklı fenotipik özelliklerine göre uygun farklı tedavi seçeneklerinin uygulanması gerektiği konusunda da kanıtların ortaya çıkmasını sağlayacaklardır. Bununla birlikte ancak halen devam etmekte olan ya da tamamlanmış çalışmaların sonuçlarına göre solunum camiası ELVR tedavisinin klinik olarak yararlı bir terapötik modalite olup olmadığını öğrenecektir.

### KAYNAKLAR

1. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Resp Crit Care Med.* 1995; 152: S77-S121.

2. Mannino DM, Buist AS. Global burden of COPD: risk factors, prevalence, and future trends. *Lancet* 2007; 370: 765-73.
3. Ambrosino N, Simonds A. The clinical management in extremely severe COPD. *Respir Med* 2007; 101: 1613-24.
4. Fessler H, Permutt S. Lung volume reduction surgery and airflow limitation. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 715-22.
5. Gelb AF, Brenner M, McKenna RJ Jr, Zamel N, Fischel R, Epstein JD. Lung function 12 months following emphysema resection. *Chest* 1996; 110: 1407-15.
6. Gelb AF, McKenna RJ, Brenner M, Fischel R, Zamel N. Lung function after bilateral lower lobe lung volume reduction surgery for alpha1-antitrypsin emphysema. *Eur Respir J* 1999; 14: 928-33.
7. 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.
8. Naunheim KS, Wood DE, Krasna MJ, et al. Ginsburg ME, McKenna RJ, Jr., Criner GJ, Hoffman EA, Sternberg AL, Deschamps C. Predictors of operative mortality and cardiopulmonary morbidity in the National Emphysema Treatment Trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 131: 43-53.
9. Naunheim KS, Wood DE, Mohsenifar Z, et al. Long-term follow-up of patients receiving lung-volume-reduction surgery versus medical therapy for severe emphysema by the National Emphysema Treatment Trial Research Group. *Ann Thorac Surg* 2006; 82: 431-43.
10. Wood DE. Results of lung volume reduction surgery for emphysema. *Chest Surg Clin N Am.* 2003 Nov; 13: 709-26
11. Chang AC, Chan KM, Martinez FJ. Lessons from the national emphysema treatment trial. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 19: 172-80.
12. Criner GJ, Sternberg AL. *Proceedings of the American Thoracic Society.* 2008, Volume 5, 393-405.
13. Hamacher J, Russi E, Weder W. Lung Volume Reduction Surgery: A Survey on the European Experience. *Chest*, 2000; 117: 1560-7.
14. Meyers B, Patterson G. Chronic obstructive pulmonary disease: Bullectomy, lung volume reduction surgery, and transplantation for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2003; 58: 634-8.
15. Trulock EP, Christie JD, Edwards LB, et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twentyfourth official adult lung and heart-lung transplantation report 2007. *J Heart Lung Transplant* 2007; 26: 782-95.
16. Lunn WW. Endoscopic lung volume reduction surgery: cart before the horse? *Chest.* 2006 Mar; 129: 504-6
17. Toma TP, Hopkinson NS, Hillier J, et al. Bronchoscopic volume reduction with valve implants in patients with severe emphysema. *Lancet.* 2003 Mar 15; 361: 931-3.
18. 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.
19. Venuta F, de Giacomo T, Rendina EA, et al. Bronchoscopic lung-volume reduction with one-way valves in patients with heterogeneous emphysema. *Ann Thorac Surg* 2005; 79: 411-6.
20. Eberhardt R, Heussel CP, Kreuter M, Weinheimer O, Herth FJ. Bronchoscopic lung volume reduction in patients with severe homogeneous lung emphysema: a pilot study *Dtsch Med Wochenschr.* 2009; 134: 506-10.
21. 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.
22. Strange C, Herth FJ, Kovitz KL, et al. Design of the Endobronchial Valve for Emphysema Palliation Trial (VENT): a non-surgical method of lung volume reduction. *BMC Pulm Med* 2007; 7: 10.
23. Sciruba FC, Ernst A, Herth FJF, et al. Impact of Endobronchial Valves on Lung Function and Walk Distance in Advanced Emphysema, paper submitted
24. Kent EM, Blades B. Surgical Anatomy of the Pulmonary Lobes. *Journal of Thoracic Surgery* 1942; 12.
25. Bergman R, Afifi A, Miyauchi R. Lungs and Trachea. In: Bergman RA, ed. *Illustrated Encyclopedia of Human*
26. *Anatomic Variation: Opus IV: Organ Systems: Respiratory System; 2008.* <http://www.anatomyatlases.org/AnatomicVariants/OrganSystem/Text/LungsTrachea.shtml>. Accessed on 9 August 2009.
27. Lukose R, Paul S, Sunitha DM, et al. Morphology of the lungs: Variations in the lobes and fissures. *Biomedicine* 1999; 19: 227-32.
28. Hogg JC, Macklem PT, Thurlbeck WM. The resistance of collateral channels in excised human lungs. *J Clin Invest* 1969; 48: 421-31.
29. Terry PB, Traystman RJ, Newball HH, Batra G, Menkes HA. Collateral ventilation in man. *The New England journal of medicine* 1978; 298: 10-5.
30. Macklem PT. Collateral ventilation. *The New England journal of medicine* 1978; 298: 49-50.
31. 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.
32. Fessler HE. Collateral ventilation, the bane of bronchoscopic volume reduction. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 423-4
33. Cetti EJ, Moore AJ, Geddes DM. Collateral ventilation. *Thorax* 2006; 61: 371-3.
34. Wood DE, McKenna, RJ, Jr, Yusen RD, et al. A multicenter trial of an intrabronchial valve for treatment of severe emphysema. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 133: 65-73.
35. Springmeyer SC, Bolliger CT, Waddell TK, et al. IBV Valve Pilot Trials Research Teams. Treatment of heterogeneous emphysema using the spiration IBV valves. *Thorac Surg Clin.* 2009 May; 19: 247-53.
36. Van Allen C, Lindskogh G, Richter H. Collateral respiration: transfer of air collaterally between pulmonary lobules. *J Clin Invest* 1931; 10: 559-90.
37. Hogg JC, Macklem PT, Thurlbeck WM. The resistance of collateral channels in excised human lungs. *J Clin Invest* 1969; 48: 421-31.
38. Eberhardt R, Herth FJF, Ernst A. A Safety and Feasibility Study of the Chartis System in Subjects with Heterogeneous Emphysema Prior to Endobronchial Lung Volume Reduction (ELVR). *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2009; 179: A6170.
39. Herth FJF, Eberhardt R, Ernst A, Herth FJF, Eberhardt R, Ernst A. *Crit. Care Med.*, 2009; 179: A6160.
40. Herth FJF, Schmitt B, Ficker F, Pfeifer M, Ukena D, Snell G, Gompelmann D, Eberhardt R. German pilot safety and feasibility study of bronchoscopic thermal vapor ablation (BTVA) for lung volume reduction in patients with heterogeneous emphysema with upper lobe predominance *Eur Respir J* 2009; 35: A 1827.
41. Herth FJF, Stanzel F, Magnussen H, Ernst A, Eberhardt R. A dose ranging study of the aeris polymeric lung volume reduction (PLVR) system in patients with advanced upper lobe predominant (ULP) emphysema. *Eur Respir J* 2009, 35: A 1828.
42. Lausberg HF, Chino K, Patterson GA, et al. Bronchial fenestration improves expiratory flow in emphysematous human lungs. *Ann Thorac Surg* 2003; 75:393-7.