

12. Bronkoskopik Girişimsel Tedavi

Doç. Dr. Demet TURAN, Prof. Dr. Erdoğan ÇETİNKAYA

SBÜ, Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları, İstanbul

ÖZET

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH); genellikle zararlı partikül veya gazlara ciddi maruziyetin ve anormal akciğer gelişimini de içeren konakçı faktörlerinin neden olduğu, hava yolu ve/veya alveoler bozulmalara bağlı kalıcı hava akımı kısıtlanması ve solunumsal semptomlar ile karakterize, yaygın, önlenemez ve tedavi edilebilir bir hastalıktır. Ciddi komorbiditeler morbidite ve mortaliteyi etkileyebilir. KOAH; dinamik, yaşam boyu süren ve birikerek artan çeşitli gen-çevre etkileşimlerinin sonunda oluşan, hem klinik hem de biyolojik düzeyde çok bileşenli (kompleks), hastadan hastaya ve her hastada zaman içinde büyük değişkenlik gösterebilen (heterojen) hastalıktır. Mevcut tedavi yaklaşımları multimodaldir. Sigaranın bırakılması, β_2 -agonistler, antikolinerjik ilaçlar, oral-inhale steroidler, oksijen tedavisi, pulmoner rehabilitasyon, noninvaziv mekanik ventilasyon ve akciğer transplantasyonu başlıca tedavi seçenekleridir. Girişimsel pulmonoloji alanındaki gelişmeler obstrüktif hava yolu hastalıklarının tedavisine de yeni bir boyut kazandırarak bronkoskopik hacim azaltıcı tedavi seçeneklerini gündeme getirmiştir. Endobronşiyal-intrabronşiyal valf, sarmal tel ve termal buhar ablasyonu tedavileri rehberlerde yerini almıştır. Valfler, lobar kollaps yoluyla hedeflenen akciğer alanının hacminde azalma sağlarken, sarmal tel hedef bölgede akciğer hacminde mekanik küçülme sağlar. Bronkoskopik termal buhar ablasyon yöntemi de, enflamatuvar süreçler yoluyla dokuda fibrozis ve skarlaşmayı indükleyerek etki gösterir. Ayrıca, hedeflenmiş akciğer denervasyonu, nitrojen kriyosprey ve bronkodilatör balon tedavisi ile ilgili klinik çalışmalar devam etmektedir. Bu bronkoskopik girişimsel tedavi seçenekleri hastaların solunum fonksiyon testlerinde, egzersiz kapasitelerinde ve yaşam kalitesinde anlamlı iyileşmeler göstermiştir. Bronkoskopik volüm azaltıcı tedaviler uygun hasta seçiminin yapılması durumunda etkili ve güvenilir yöntemlerdir.

GİRİŞ

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH); genellikle zararlı partikül veya gazlara ciddi maruziyetin ve anormal akciğer gelişimini de içeren konakçı faktörlerinin neden olduğu, hava yolu ve/veya alveoler bozulmalara bağlı kalıcı hava akımı kısıtlanması ve solunumsal semptomlar ile karakterize, yaygın, önlenemez ve tedavi edilebilir bir hastalıktır. Ciddi komorbiditeler morbidite ve mortaliteyi etkileyebilir. KOAH; dinamik, yaşam boyu süren ve birikerek artan çeşitli gen-çevre etkileşimlerinin sonunda oluşan,

hem klinik hem de biyolojik düzeyde çok bileşenli (kompleks), hastadan hastaya ve her hastada zaman içinde büyük değişkenlik gösterebilen (heterojen) bir hastalıktır (1). Dünya genelinde yaklaşık 251 milyon kişinin etkilendiği ve tüm ölümlerin %5'inden sorumlu olan KOAH, hastalıklara bağlı ölümlerin en sık dördüncü nedeni olup, 2030 yılında üçüncü sıraya çıkacağı tahmin edilmektedir (2,3).

KOAH, alveol ve akciğer parankiminin yıkımı (amfizem) ve küçük hava yolu inflamasyonu (obstrüktif bronşiyolit) dahil olmak üzere bir dizi patofizyolojik

mekanizmayı içeren heterojen bir hastalıktır (4). Bu progresif değişikliklerin sonuçları, akciğer elastik recoilde azalma, tam olarak geri döndürülemeyen hava akımı sınırlaması, hava hapsi ve hiperinflasyondur (5). Amfizem baskın olan KOAH hastalarında gözlenen hava hapsi ve hiperinflasyon, total akciğer kapasitesi (TLC) ve rezidüel hacimde (RV) artışa neden olurken, birinci saniye zorlu ekspiratuar akımda (FEV₁) azalmaya yol açar. Bu değişikliklerin sonucu ise hastalarda nefes darlığında artış, egzersiz kapasitesi ve yaşam kalitesinde azalma olarak ortaya çıkar (5).

KOAH tedavisi, yaşam kalitesini iyileştirmeyi, KOAH alevlenmelerini, morbidite ve mortaliteyi azaltmayı amaçlamaktadır (1). KOAH'daki tedavi stratejileri geçmişte "herkese uyan tek beden" yaklaşımı şeklinde iken günümüzde daha kişiselleştirilmiş tıbbı doğru kaymaktadır (6). Mevcut tedavi yaklaşımları multimodaldır ve sigaranın bırakılması, b2-agonistler, antikolinerjik ilaçlar, oral-inhale steroidler, oksijen tedavisi ve pulmoner rehabilitasyonu kapsamaktadır. Evde noninvaziv mekanik ventilasyon ve akciğer transplantasyonu seçilmiş hasta gruplarında diğer tedavi seçenekleridir (1). Özellikle terminal bronşiyollerin distalinde anormal ve kalıcı hava yolu hasarlanması ile seyreden amfizemde gelişen aşırı akciğer havalanmasının azaltılmasında kullanılan medikal ve diğer tedavilerin etkisi oldukça sınırlıdır. Seçilmiş amfizem baskın KOAH hastalarında akciğer volüm azaltıcı tedaviler faydalı olabilir. Bu amaçla cerrahi ve bronkoskopik akciğer hacim azaltıcı girişimler klinik ve prognostik faydalar sağlamaktadır. Cerrahi tedavi amfizemli hastalarda hiperinflasyonu azaltmayı, böylece diyaframı yeniden şekillendirmeyi ve solunum mekaniğinde iyileşmeyi amaçlamaktadır (7). Cerrahi tedavinin etkinliğini değerlendiren NETT çalışmasında her ne kadar önemli klinik iyileşme gözlemlenmiş olsa da erken postoperatif komplikasyonlar ve yüksek mortalite oranları daha az invaziv olan girişimsel bronkoskopik tedavilerin kullanımını gündeme getirmiştir (8,9). Bronkoskopik hacim azaltıcı tedavi ile ilgili ilk pilot çalışmanın yayınlanmasından bu yana devam eden çalışmalar uygun hasta seçiminin yapılması durumunda tedavinin oldukça etkin ve komplikasyon oranlarının kabul edilebilir düzeyde olduğunu göstermektedir (10).

Amfizem fenotipi olan hastaların bronkoskopik tedavisinde birincil amaç aşırı akciğer havalanmasının azaltılmasına yöneliktir. Akciğer volümünü azaltan stratejiler, statik ve dinamik hiperinflasyonu azaltır; diyafram mekaniğinin gelişmesine ve hedeflenmemiş akciğerde daha iyi elastik recoil ba-

sıncına izin vererek ekspiratuar hava akışını iyileştirir. Ayrıca, RV'deki düzelme ventilasyon-perfüzyon dengesini iyileştirerek fonksiyonel fayda sağlayabilir (11). Kronik bronşit ağırlıklı hasta grubunda ise bronkoskopik tedavide hedef bronşiyal mukozada skar dokusu oluşturmadan remodeling oluşturularak kalıcı dilatasyon sağlanması ve aşırı mukus üretiminin azaltılmasıdır. Seçilecek bronkoskopik tedavinin başarısını etkileyen en önemli faktör ise doğru hasta seçimidir (12).

Yapılan çalışmalarda hacim azaltıcı tedavilerin etkinliğinin gösterilmesi sonucu Global Obstructive Lung Disease (GOLD) 2017'de ileri derecede amfizemi olan seçilmiş olgularda, sigaranın bırakılması ve pulmoner rehabilitasyonu da içeren standart medikal tedavilere rağmen semptomatik olan KOAH hastalarında bronkoskopik girişimsel tedavi seçeneklerinin kullanımını Kanıt B düzeyinde önerildi (13). Bir yıl sonrasında, 2018'de FDA bu hastalarda endobronşiyal valf (Zephyr EBV) ve intrabronşiyal valflerin (Spiration Valve Systm (SVS)) kullanımını onayladı. 2020'de yayınlanan GOLD rehberinde ise endobronşiyal valf kullanımı kanıt A, coil ve vapor ablasyon kullanımı kanıt B düzeyinde önerilmektedir (1).

KRONİK OBSTÜKTİF HAVA YOLU HASTALIKLARINDA BRONKOSKOPİK TEDAVİ SEÇENEKLERİ

Son yıllarda bir dizi bronkoskopik akciğer hacmi azaltma teknikleri geliştirilmiştir. Tek yönlü valfler, lobar hava akışını düzenleyerek lobar kollaps yoluyla hedeflenen akciğer alanının hacminde azalma sağlarken, sarmal teller hedef bölgede akciğer hacminde mekanik küçülme sağlarlar. Bronkoskopik termal buhar ablasyon yöntemi temel olarak, enflamatuvar süreçler yoluyla dokuda fibrozis ve skarlaşmayı indükleyerek etki gösterir. Bronkoskopik güncel akciğer volüm azaltma teknik ve yöntemleri Tablo 1'de belirtilmiştir.

BRONŞİYAL BLOKÖRLER

Tek Yönlü Valfler (EBV Zephyr, IBV Spiration, EB Miyazawa)

Tek yönlü valflerin özelliği inspirasyon sırasında hava girişini engellemesi, ekspirasyon sırasında ise hava ve sekresyonların çıkışına izin vermesidir. Bu özellikleri ile tek yönlü valfler bronkoplevral fistül ve cerrahi sonrası uzamış hava kaçağının yönetiminde uzun yıllar kullanılmıştır (14). Kollateral ventilasyonu olmayan ileri derece amfizemlilerde anlamlı fonksiyonel ve klinik iyileşme sağladığı gösterilmiş olup, optimal medi-

Tablo 1. Akciğer volümünü azaltıcı teknik ve yöntemler.

Bronşiyal blokörler	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tek yönlü valfler (EBV Zephyr, IBV Spiration, EB Miyazawa) ▪ Spigotlar (EB Watanabe Spigotlar)
Akciğer parankim seviyesinde etkili tedaviler	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Doku yapıştırıcı (Sealant, AeriSeal) ▪ Sarmal Tel (Coil, PneumRx) ▪ Termal buhar ablasyon (Vapor, InterVapor)
Hava yolu üzerinde etkili tedaviler	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Yapay hava yolu oluşturulması (Airway by-pass, Exhale System, Bronchus Technologies Inc. Mountain View CA) ▪ Hedeflenmiş akciğer denervasyonu (TargetedLung Denervation) ▪ Ölçülü sıvı nitrojen kriyosprey (Liquid Nitrogen Metered Spray Cryotherapy) ▪ Bronkodilatör Balon Tedavisi (Broncho Muco Cleaner Balloon)
EBV: Endobronşiyal valf; IBV: İntrabronşiyal valf.	

kal tedavi ve pulmoner rehabilitasyona rağmen semptomatik seçilmiş hastalarda kullanılmaktadır (15-17).

Akciğer volüm azaltıcı tedavi KOAH'lı hastaların tedavisinde yalnızca bir araçtır ve tüm hastalar için uygun olmayabilir. Tedavinin başarısı kesinlikle uygun hastanın seçilmesine bağlıdır. Tablo 2'de hasta seçiminde kullanılacak kriterler özetlenmiştir (16,18). Bu tedavi daha çok heterojen amfizemi olan hastalarda tercih edilmesine rağmen homojen amfizemli hastalarda da RV > %200 ise tercih edilebilir (19).

Bu amaç için kullanılacak, Zephyr valf (Pulmonx, Inc., Palo Alto, Calif., USA), IBV valf (Spiration Inc., Redmond, Wash., USA) ve Miyazawa valf (Endobronchial Miyazawa Valve, Novatech, La Ciotat, France) olmak üzere üç tip tek yönlü valf bulunmaktadır. Tedavi için hedeflenecek akciğer lobunun ve amfizemin heterojenitesinin şiddeti ve dağılımının belirlenmesi için kesit kalınlığı 1.2 mm'nin altında, yüksek çözünürlüklü akciğer tomografisi (YÇBT) yardımcı olmaktadır. YÇBT'nin kantitatif software analizinin

de -910 Hounsfield Ünitesi'sinden (HU) daha düşük dansite oranı %50'den fazla ise veya -950 HU'den daha düşük dansite oranı %30'dan fazla olması amfizem olarak değerlendirilmektedir. Bitişik loblar arasında dansite dağılım oranlarında %15'ten fazla bir fark olması heterojen amfizem olarak, %15'ten daha az bir fark olması ise homojen amfizem olarak tanımlanır (16,19,20). Bazı çalışmalar %10'luk bir farkı heterojen amfizem olarak kabul etmiştir (15,20). Tek yönlü valf çalışmalarının çoğunda yalnızca heterojen amfizemli hastalar çalışmaya dahil edilirken (16,21), Klooster ve ark. ile Herth ve ark. hem homojen hem de heterojen amfizemli hastaları çalışmaya dahil etmişlerdir (22,23). IMPACT çalışması, homojen amfizemde tek yönlü valflerin klinik etkinliğini doğrulamıştır (19). Homojen amfizem olması, tek yönlü valf ile tedavi edilen hastalarda akciğer hacminde azalma ve iyi klinik sonuçlar elde etmeyi sağlamış olsa da, heterojen amfizemli hastaların daha iyi yanıt verdiği bilinmektedir.

Tablo 2. Bronkoskobik akciğer hacim azaltıcı tedavi için uygunluk kriterleri.

Uygun Hasta	Uygun Olmayan Hasta
<ul style="list-style-type: none"> ▪ İleri derecede amfizemi olan GOLD III/IV, (C,D) ▪ Optimal medikal tedavi almış ▪ Sekiz hafta pulmoner rehabilitasyon almış ▪ FEV₁ %15-50 ▪ Total akciğer kapasitesi > %100 ▪ Rezidüel volüm > %175 ▪ Altı dakika yürüme mesafesi 100-500 metre ▪ Kollateral ventilasyonun olmaması ▪ İşlem öncesi klinik olarak stabil olması ▪ Sigaranın bırakılmış olması (en az sekiz hafta önce) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Klinik olarak anlamlı bronşektazi ▪ Lobektomi, pnömonektomi veya transplantasyon öyküsü ▪ Hedeflenen lobda takip gereken soliter pulmoner nodül ▪ pCO₂ > 60 mmHg ve/veya pO₂ < 45 mmHg ▪ DLCO < %20 ▪ Pulmoner arter basıncı > 45 mmHg ▪ Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu < %35 ▪ Performans veya surviyi etkileyen komorbidite varlığı ▪ Anstabil kardiak aritmi varlığı ▪ İnme ve MI sonrası ilk altı ay

Amfizemin heterojenliğine karar verilemeyen veya homojen amfizemi olan hastalarda kantitatif akciğer perfüzyon sintigrafisi ile akciğer alanlarının solunuma katkısı belirlenerek hedef akciğer lobu seçilebilir (17).

Tek yönlü valf yerleştirilmesindeki amaç, hedeflenen lobda atelektazi ve kollaps oluşturmaktır. İşlem öncesi fissür bütünlüğünü kontrol etmek uygun hasta seçimi için gereklidir. Loblar arasında yeterli fissür bütünlüğünün olmaması ve kollateral ventilasyonun olması durumunda bitişik lob(lar)'dan ventilasyonun devamı ile yeterli radyografik lobar kollaps gelişmeyecektir (24). Çalışmalarda fissür bütünlüğü olan ve tedavi sonrası lobar atelektazi sağlanan hastaların efor kapasiteleri, solunum fonksiyon parametreleri ve yaşam sürelerinin, atelektazi gelişmeyenlere göre daha iyi olduğu görülmüştür (23,25-27). Fissür bütünlüğünün değerlendirilebilmesi için Chartis sistemi (Pulmonx Inc, Palo Alto, CA (USA)) ve/veya kantitatif tomografi analizi kullanılmaktadır (28-30). Önceleri sadece Chartis sistemi kullanılırken son yıllarda radyolojik olarak kantitatif tomografi analizi ile fissür bütünlüğü yüksek doğrulukta değerlendirilebilmektedir.

Koster ve ark. toplam 547 hastayı içeren prospektif dört klinik çalışmanın verilerini retrospektif olarak analiz etmişlerdir (28). Fissür bütünlük skorunu belirlemek için BT taramaları ve hastaların kollateral ventilasyonunun pozitif veya negatif mi olduğunu belirlemek için Chartis prosedürü analiz edildi. BT'de %95'den fazla fissür bütünlüğü olan vakaların %88'inde Chartis prosedüründe kollateral ventilasyonun olmadığı bildirilmiştir. Bu çalışma bize valf tedavisi düşünülen hastalarda kantitatif BT analizinde yeterli fissür bütünlüğüne sahip olanlarda Chartis prosedürüne gerek olmadığını vurgulamaktadır. Tomografide fissür bütünlüğünün %95'in üzerinde olması durumunda chartis ölçümüne gerek olmadığı ve valf tedavisinin uygulanabileceği, %80-95 arasında olan hastalarda kollateral ventilasyonun değerlendirilmesi için chartis sistemi ile de ölçüm yapılması gerektiği, %80'in altında olan olgularda ise valf tedavisinin uygun olmadığı saptanmıştır (31). Resim 1'de bir olgunun kantitatif BT analizi örneği sunulmuştur.

Chartis kateteri ile kollateral ventilasyon değerlendirilirken bronkoskopun çalışma kanalı aracılığı ile kateter hedeflenmiş akciğer lobunun girişine kadar getirilir. Kateterin ucunda bulunan balon lobun girişinde şişirilerek havanın giriş çıkışı engellenir. Kateterin içinden ilgili akciğer alanının havası drene

edilerek bu alanda volüm azalması ve basınç artışı olup olmadığı kontrol edilir. Spontan solunumda kateterden dışarıya çıkan hava akım hızı ve hacmi Chartis ekranında bir grafik halinde görüntülenir. Volüm azalması ile birlikte basınç artışı sağlanıyor ise fissür bütünlüğünün olduğu ve kollateral ventilasyonun olmadığı (Resim 2), volüm azalması ve basınç değişikliği gözlenmiyor ise fissür bütünlüğünün olmadığı tespit edilmiş olur.

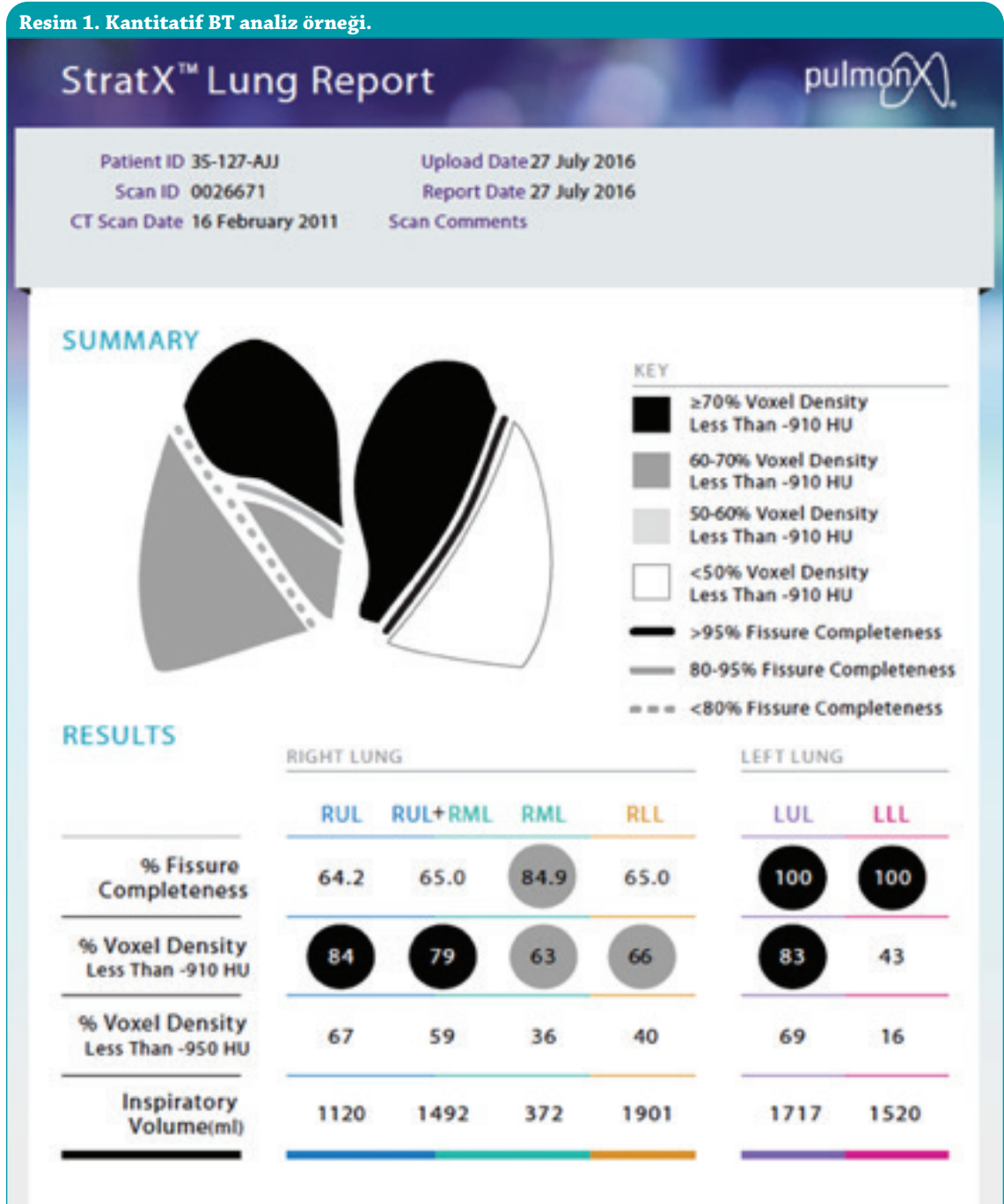
Endobronşiyal Valf (EBV): Zephyr valf, (Pulmonx, Inc., Palo Alto, Calif., USA)

Silikon ile kaplı nitinol (nikel ve titanyum) iskelet yapısında olan Zephyr valf ekspirasyonda açılıp, inspirasyonda kapanma prensibi ile çalışan bir ayardır. Valfler yerleştirildikleri akciğer alanında havanın girişi engellerken, hava ve sekresyonların kolayca dışarı atılmasına izin verirler. İki farklı çap ve dört farklı uzunlukta (4.0, 4.0 LP (low profile) ve 5.5, 5.5 LP) valfler bulunmaktadır (Resim 3). Segment genişliği 4-7 mm genişliğe sahip olanlarda 4.0 EBV, 5.5-8.5 mm genişliğe sahip olanlarda 5.5 EBV seçenekleri kullanılabilir. Kısa boylu valfler segment girişinden subsegment girişine kadar olan mesafesi kısa olan segmentler için tercih edilir (17,32).

EBV'nin uygulanması genel anestezi veya bilinçli sedasyon altında yapılabilmektedir. İşlem için fiberoptik bronkoskopun çalışma kanalı en az 2.8 mm olmalıdır. Hedef lobda uygun valf seçimi taşıyıcı kateterin ucunda bulunan ölçüm işaretleri kullanılarak yapılabilir. Kateterin uç kısmında bulunan kısa ve uzun yaprakçıklar valfin çapını, ince ve kalın çizgiler de uzunluğunu belirlemek için kullanılır. EBV'in yerleştirilmesi planlanan segment veya subsegmentin karinası görülebiliyor ise valfin uç kısmı taşıyıcı kateterden birkaç mm çıkarılıp segment karinasına oturtularak yerleştirilir. Karinanın görülemeyen durumlarda kateterin ucunda bulunan çizgi şeklindeki uzunluk işaretlerine göre yerleştirme işlemi yapılır. Daha çok sağ üst lob apikal segmentte karşılaştığımız, bronkoskop ile ilgili segmente manevra yapılamadığı durumlarda J-kateter denilen ucu kıvrık taşıyıcı kateter kullanılabilir. Yerleştirme işleminden hemen sonra, valfin balık ağzı şeklindeki uç kısmı ekspirasyonda açılıp inspirasyonda kapanarak havanın drenajını başlatır. İşlem sonrası herhangi bir dönemde çıkarılması gerekirse valf kolayca yerinden çıkarılabilir. Resim 4'te sağ üst loba EBV yerleştirilen bir olgunun bronkoskopik görünümü sunulmuştur.

EBV ile ilgili 2003 yılında Toma ve ark. tarafından yapılan ilk pilot çalışmada FEV₁'de %34'lük artış, total

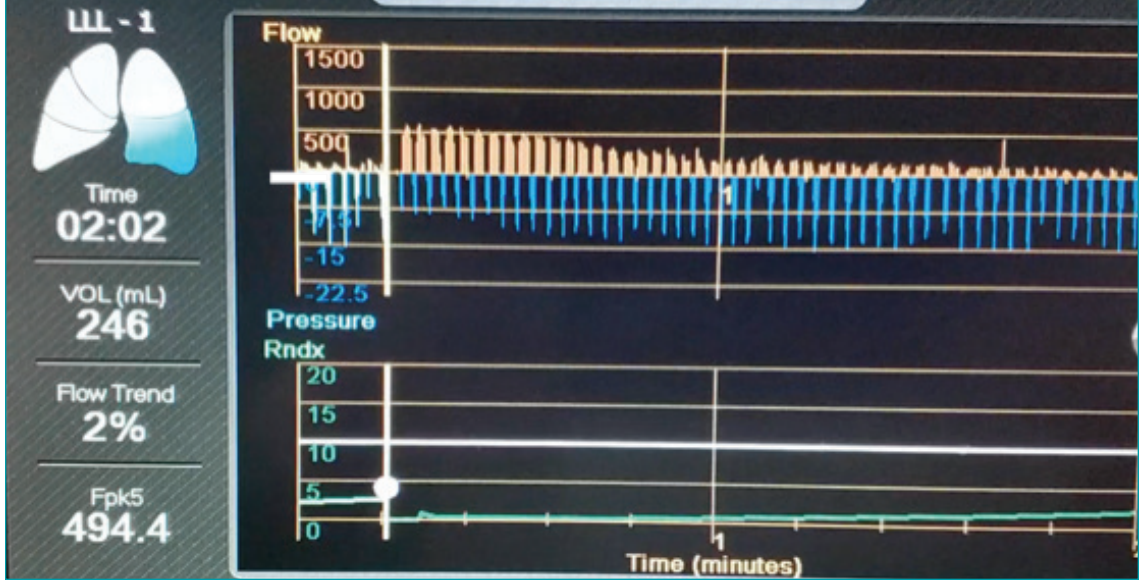
Resim 1. Kantitatif BT analiz örneği.



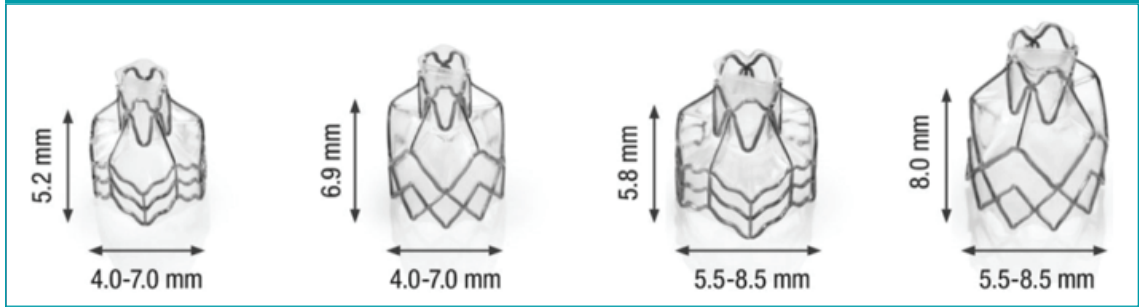
akciğer kapasitesinde %29'luk bir azalma sağlandığı saptanmıştır. Bu çalışmada, iki olguda pnömotoraks gelişmesi dışında başka bir komplikasyon izlenmediği bildirilmiştir (10). Sonraki yıllarda ileri amfizemli KOAH hastalarında bronkoskopik valf tedavisinin etkinlik ve güvenilirliğini değerlendiren çok sayıda çalışma bildirilmiştir. Yapılan çalışmalar uygun hasta seçiminin yapılması durumunda tedavinin oldukça etkin ve komplikasyon oranlarının kabul edilebilir düzeyde olduğunu göstermektedir (Tablo 3) (16,19-21,23,25-27).

EBV tedavisinin kısa ve uzun dönem takipleri tedavinin etkinliğini göstermiştir. Fiorelli ve ark. EBV tedavisinin uzun dönem etkinliğini değerlendirmek için 2017 yılında toplam 36 işlem yapılan otuz üç hastanın beş yıllık takip sonuçlarını yayınladılar. Ortalama yaşam süresinin 51 ay olduğunu, sırası ile 1. 2. 3. 4. ve 5. yılda hastaların yaşam oranlarının %100, %90, %78, %71 ve %71 olduğunu bildirdiler. Hastalar tedavi sonrası lobar ateletazi sağlanan ve sağlanamayanlar olarak iki grupta değerlendiril-

Resim 2. Sol alt loba Chartis yapılan olguda volüm azalması sağlanarak kollateral ventilasyonun olmadığı gözlenmektedir (E. Çetinkaya arşivinden).



Resim 3. Endobronşiyal valf seçenekleri.



Resim 4. Sağ üst loba EBV yerleştirilen olgu (E. Çetinkaya arşivinden).



diğinde, lobar atelektazi sağlanan hastaların daha uzun yaşam süresine sahip olduğu bildirildi (26). EBV'in etkinliği ve güvenilirliğini değerlendirmek için çok merkezli ve randomize kontrollü yapılan LIBERATE çalışmasında kollateral ventilasyonu minimal veya hiç olmayan toplam 190 hasta (128 EBV ve 62 standart medikal tedavi) on iki aylık dönemde değerlendirildi. Onikinci aydaki değerlendirmede anlamlı derecede FEV₁ artışı, medikal tedavi uygulanan hastaların %16.8'inde görülürken EBV tedavisi uygulanan grubun % 47.7'sinde saptanmıştır. Bunun yanı sıra EBV tedavisi uygulanan grupta altı dakika yürüme mesafesinde (6DYT) 39.3 metre artış, yaşam kalite skorunda (SGRQ) -7.05 iyileşme, RV'de azalma, nefes darlığı algısında (mMRC) 0.8 puan azalma ve BODE indeksinde 1.2 puan azalma olduğu görüldü. En sık komplikasyonun pnömotoraks (34 hasta, %26.6) olduğu bildirildi (16). Daha önce FDA tarafından sadece uzamış hava kaçağının

Tablo 3. Endobronşiyal valf (Zephyr) tedavisinin etkinliğini değerlendiren çalışmalar.

Çalışmalar	Yıl	Çalışma Dizaynı	Hasta Sayısı	Amfizem Tipi	Takip Süresi (ay)	FEV ₁ (mL), (%)	RV (mL)	6DYT (metre)	SGRQ (puan)	Ölüm (%)	PX (%)
VENT	2010	2:1 RCT Valf&SoC	220	Heterojen	6	+34.5 mL +%4.3		+9.3	-2.8	0.9	4.2
VENT (EU)	2012	2:1 RCT Valf&SoC	111	Heterojen	12	+%15		+%22	-5	5.4	8
BelieVeR-HIFI	2015	1:1 RCT Valf&Sham	25	Heterojen	6	+60 mL +%8.7	-260 mL	+25	-4.4	8	8
IMPACT	2016	1:1 RCT Valf&SoC	43	Homojen	3	+100 mL	-420 mL	+22.6	-8.6	0	25.6
STELVIO	2017	1:1 RCT Valf&SoC	34	Heterojen& Homojen	12	+%17	-680 mL	+61	-11	3	22
Fiorelli et al	2017	Retrospektif	33	Heterojen	60	+%17	-390 mL	+91	-17	0	6
TRANSFORM	2017	2:1 RCT Valf&SoC	65	Heterojen	6	+140 mL +%20.7	-660 mL	+36.2	-7.2	1.5	29.2
LIBERATE	2018	2:1 RCT Valf&SoC	128	Heterojen	12	+106 mL +%18	-522 mL	+39.3	-7.05	3.1	26.6

FEV₁: Birinci saniye zorunlu expiryum volümü, RV: Rezidüel volüm, 6DYT: Altı dakika yürüme mesafesi, SGRQ: Saint George Hastanesi Solunum Anketi, Pnx: Pnömotoraks.

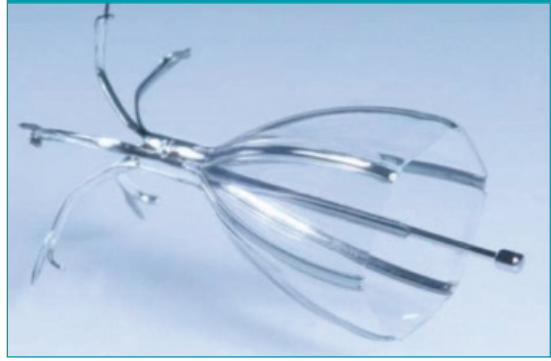
tedavisi için onay verilmiş olan Zephyr EBV, bu çalışmanın sonuçlarına dayanarak minimal ya da hiç kollateral ventilasyonu olmayan ileri derecede amfizemli erişkin hastaların tedavisinde kullanımı için onay almıştır.

İşlem süresi hastanın uyumu ve işlemi yapan kişinin tecrübesine bağlı olarak ortalama 15-30 dakika sürmektedir. Başta pnömotoraks olmak üzere pnömoni, KOAH alevlenmesi ve valf migrasyonu en sık görülen komplikasyonlardır (17,33). Hacim kaybına bağlı olarak plevral basınçta artma ve akciğerin plevraya yapışık herhangi bir alanından yırtılma olması pnömotoraks nedeni olabilir. Bu risk klinik çalışmalarda %20-25 olarak bildirilmektedir (17,34,35). Gelişen pnömotoraksın %89'u ilk dört günde gözlenmektedir (16,17). Geç pnömotoraks valf tedavisinden daha çok altta yatan amfizeme sekonder olarak gözlenmektedir. Hastaların %5'inden azında enfeksiyöz komplikasyonlar gelişebilir. Enfeksiyon gelişen olguların çoğunda antibiyotik kullanımı yeterli olmakla birlikte bazı durumlarda valfin çıkarılması gerekebilir. Bir diğer komplikasyon valfin ekspektorasyonudur ve klinik çalışmalarda %2-5 oranında olduğu bildirilmiştir. Ancak kısa yerleştirme mesafesi olan segmentlerde kısa boylu valflerin kullanılmaya başlanması ile daha nadir görülmektedir (32). Bazı hastalarda ise valf kenarında granülasyon dokusu gelişimi ve özellikle sol üst loba valf yerleştirme sonrası hava yolunda torsiyon gelişmesi gibi daha nadir komplikasyonlar da bildirilmiştir (17,36).

Intrabronşiyal valf (IBV valve, Spiration Inc., Redmond, Wash., USA)

Spiration valfler üzeri poliüretan kaplı nitinol yapılarında şemsiye şeklinde olup, EBV'e benzer şekilde inspiyumda havanın girişine izin vermeden ekspiyumda hava ve sekresyonların atılımına izin verecek şekilde tasarlanmışlardır (Resim 5). IBV'nin beş, altı, yedi ve dokuz mm olmak üzere dört farklı boyutu bulunmaktadır. İşlem genel anestezi veya bilinçli sedasyon altında yapılabilir. İşlem öncesi kollateral ventilasyon ve amfizem skorunun değerlendirilmesi bilgisayar destekli yazılım programı ile doğru ve hızlı bir şekilde yapılabilir (37). Volüm azaltılması için uygun akciğer lobu seçildikten sonra bir kalibre balon en uygun ölçüdeki valfi bulmak için kullanılır. Uygun valf seçildikten sonra valf yüklenmiş kateter en az 2.8 mm çalışma kanalı olan fiberoptik bronkoskopun çalışma kanalından geçirilir ve valf yerleştirilir. İşlem esnasında veya

Resim 5. Intrabronşiyal valf.



daha sonra gerekirse valfe tekrar pozisyon vermek veya çıkarmak için valf proksimal merkez kolundan tutularak çekilir. Şemsiye şeklinde açılmış olan valf kapanarak kolayca çıkarılır.

IBV ile ilgili ilk pilot çalışmanın verileri 2010 yılında yayınlandı. Doksan bir üst lob heterojen amfizem hastasının dahil edildiği çalışmanın sonucunda FEV₁, TLC ve egzersiz kapasitesinde değişiklik olmadığı; ancak altıncı ayda yaşam kalitesi anketinde anlamlı iyileşme olduğu bildirildi. Özellikle sol üst lob total atelektazi sağlanan hastalarda yüksek pnömotoraks oranları gözlenmesi üzerine planlama değişikliği ile çalışma tamamlandı (38). IBV ile ilgili ilk çok merkezli çalışma Wang ve arkadaşları tarafından REACH çalışmasıdır. Toplam 101 hastanın dahil edildiği ve hastaların 2:1 (66 IBV ve 35 optimal medikal tedavi) randomize edildiği çalışmanın sonucunda yazarlar, FEV₁'de valf grubunda kontrol grubuna göre anlamlı iyileşme izlendiğini 0.104 ± 0.18 ve 0.003 ± 0.15 L, $p=0.001$), diğer yandan sadece sekiz hastada komplikasyon (altısında KOAH alevlenmesi, birinde akciğer absesi ve bir hastada pnömotoraks) izlendiğini bildirdiler (39). IBV güvenlik ve etkinliğini değerlendirmek için yapılan ve toplam 31 merkezin katıldığı, prospektif ve randomize kontrollü EMPROVE çalışmasında ise 172 hasta 2:1 (Spiration valve 113 hasta, medikal tedavi 59 hasta) randomize edilmiştir. Hedef akciğer lobunun seçiminde YÇBT kullanılmış ve hastaların %70'inde üst, %30'unda alt loblara tedavi uygulanmıştır. Pnömotoraks oranının %14.2 olduğu ve altıncı ay sonunda hedef akciğer volümü, FEV₁, dispne skorları ve yaşam kalitesi anketlerinde anlamlı iyileşme olduğu görülmüştür. Bu çalışmadan sonra Spiration valflerin amfizem tedavisinde kullanımı FDA tarafından onaylanmıştır (15).

Miyazawa valf (Endobronchial Miyazawa Valve, Novatech, La Ciotat, France)

Bir diğer tek yönlü endobronşiyal valf çeşidi olan Miyazawa valfler silikon yapısında olup, ilgili akciğer lobunun segment girişine yerleştirildiğinde havanın girişine izin vermeyecek şekilde tasarlanmıştır. İleri derecede amfizemi olan 12 hasta ile yapılan ilk çalışmada akciğer hacim azalması sağlandığı (birinci ayda %17.7 ve altıncı ayda %12), egzersiz kapasitesi ve yaşam kalitesi anketlerinde iyileşme olduğu bildirildi (40). Miyazawa valf ile ilgili bilgiler sınırlı olup, akciğer hacim azaltıcı tedavi seçeneği olarak etkinliğinin gösterilebilmesi için geniş olgu serili çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

AKCİĞER PARANKİMİ SEVİYESİNDE ETKİLİ OLAN TEDAVİLER

SarmalTel (Coil, PneumRx Inc., Mountain View, Calif., USA)

Coil yapı olarak endobronşiyal ve intrabronşiyal valflerde olduğu gibi nitinol maddesinden üretilmiş ve açıldığında akciğer parankimini büzerek parankim hacminin küçülmesini sağlayacak şekilde tasarlanmıştır (Resim 6).

Coil tedavisinde anahtar nokta diğer bronkoskopik hacim azaltıcı tedavilerde olduğu gibi uygun hasta seçimidir. İleri derecede hava yolu obstrüksiyonu ($FEV_1 \leq \%45$) ve aşırı akciğer havalanması ($RV > \%200$) aranan başlıca kriterlerdir. Ancak bazı durumlarda $RV > \%175$ ile $\%200$ arasında olması, $RV/TLC < 58$ ise kabul edilebilir. Bununla birlikte akciğer volümlerinin ölçümünde vücut pletismografisinin kullanılması önerilmektedir (41).

Sarmal tel uygulamasında amaç lobar atelectazi oluşturmak olmadığı için valf uygulamasından farklı olarak kollateral ventilasyonun olup olmamasının bir önemi yoktur. Ancak sarmal tellerin efektif olarak etkisini görebilmesi için hedef akciğer lobunda ileri

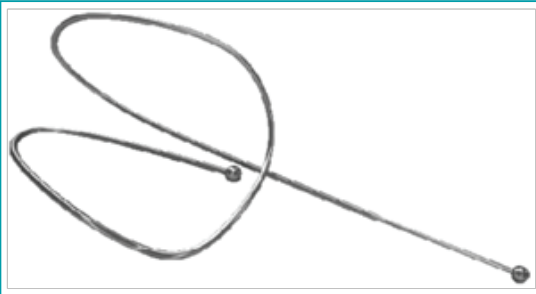
derecede amfizem skoru olmamalı, sarmal tel uygulanacak alanda parankim yapısı kısmen korunmuş olmalıdır (42).

Sarmal tel uygulaması genel anestezi altında yapılır. İşlem uygulanması için çalışma kanalı en az 2.8 mm olan fleksibl bronkoskop ve floroskopiye ihtiyaç vardır. Endobronşiyal sarmal tel tedavisi büyük oranda geri dönüşümsüz bir işlem olup genellikle bir hedef akciğer lobuna 8 ile 14 (ortalama 10) adet sarmal tel yerleştirilir. Uzunluk olarak 70-200 mm arasında değişen boyutlarda olup, kullanılacak sarmal tel boyutu ilgili hedef akciğer segmentinin uzunluğuna bağlı olmak ile birlikte genellikle en sık tercih edilen 100 ve 125 mm boyutunda olanlardır.

İşlem için entübe edilen hastada önce hedef akciğer lobunda bronş sistemi değerlendirilir. Özel bir sistem ile işlem öncesi düz hale getirilmiş olan uygun uzunluktaki sarmal teller bronkoskop kanalından floroskopi rehberliğinde ilerletilerek plevral yüzeye çok yakın olmayacak bir şekilde ilgili lobun subsegmentlerine yerleştirilir. Sarmal tel tedavisi için ideal alan akciğerlerin üçte birlik (plevral yüzeye 25-40 mm) orta bölümüdür (Resim 7). İdeal akciğer hacim azaltıcı tedavi için karşı akciğere de dört-sekiz hafta sonra sarmal tel tedavisi uygulanmalıdır Resim 8'de bilateral sarmal tel uygulanan bir olgunun akciğer grafisi sunulmuştur.

Son 10 yıl içerisinde sarmal tel tedavisinin etkinliği ile ilgili birçok çalışma yayınlandı (43-46). Yapılan çalışmalar endobronşiyal sarmal tel tedavisinin, özellikle ileri derecede amfizem skoru olmayan hastalarda kollateral ventilasyondan bağımsız olarak uygulanabileceğini ve uzun dönemde fayda sağlayacağını bildirmektedir. Bu konuda yapılmış dört ran-

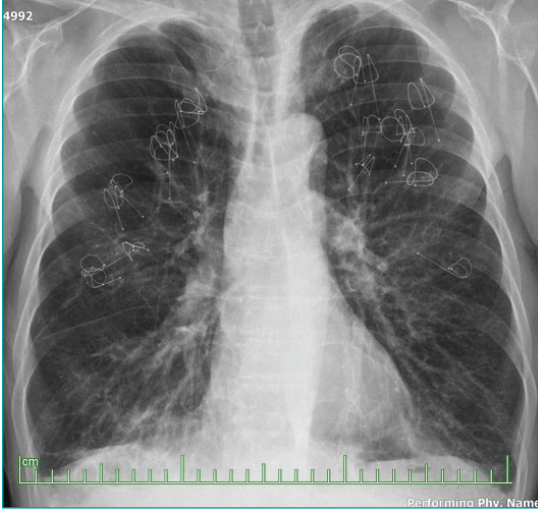
Resim 6. SarmalTel (Coil, PneumRx Inc., Mountain View, Calif., USA).



Resim 7. Sarmal tel için ideal hedef alanı (43).



Resim 8. Bilateral sarmal tel uygulanan olgunun PA akciğer grafisi (E. Çetinkaya arşivinden).



domize kontrollü çalışmada FEV₁ ve 6DYT'nde artış, RV ve SGRQ'nde azalma olduğu rapor edildi (47-49). İngiltere'den yayınlanan çok merkezli RESET çalışmasında, 46 amfizem hastası iki taraflı sarmal tel tedavisine ve medikal tedavi grubuna randomize edildi. Tedaviden üç ay sonra SGRQ'da başlangıca göre -8.4 puanlık, 6DYT'nde +63.6 m ve FEV₁ değerlerinde iyileşme (+%10.6) görüldü (47,48). Fransa'dan yayınlanan çok merkezli REVOLENS çalışmasında, 100 amfizem hastası, bilateral endobronşiyal sarmal tel tedavisine ve medikal tedavi grubuna randomize edilmiştir (49).

6DYT'de 54 m'nin üzerinde iyileşme sağlanan hastalar medikal tedavi alan grubunda %18 iken, sarmal tel ile tedavi edilen grupta %36 idi. Ayrıca, sarmal tel tedavisi alan grupta FEV₁'de 0.09 L ve SGRQ'da -13.4 puan iyileşme olduğu bildirildi. Sarmal tel ile yapılan en kapsamlı klinik çalışma olan RENEW çalışmasında; 21 Kuzey Amerika ve 5 Avrupa bölgesinden toplam 315 hastaya sarmal tel uygulanmıştır (157 hastaya tek taraf, 158 hastaya iki taraflı). Bilateral sarmal tel uygulanan grupta 12 ay sonunda bazal değere göre FEV₁'de %7'lik artış, 6DYT'de hastaların %40'ında en az 25 m'lik iyileşme, SGRQ yaşam kalite skorunda standart tedavi grubuna göre -8.9 puan iyileşme olduğu saptanmıştır (43). Ülkemizde yapılan ve 30 hastayı içeren retrospektif çalışmada 12 ay sonunda FEV₁, TLC ve RV değerlerinde anlamlı fark yoktu. 6DYT'de 12 ay sonunda 18,9 metre (± 83.5 m) artış oldu. Hastaların %45'inde altı dakika yürüme mesafesini, minimal klinik anlamlı sonuç olarak bilinen 26 m'nin üzerinde artırdığı bildirildi (50).

Sarmal tel tedavisi ile ilgili bazı çalışmalarda uygulamanın üç yıla kadar faydalı olduğu bildirilmiştir (51,52). Hartman ve ark çalışmasında sarmal tel tedavisinin en az üç yıl sonra etkinliği ve güvenilirliğinin devam ettiğini belirtmişlerdir (53). RESET çalışma grubunun uzun süreli takibinde, rezidüel hacimde 105 mL'den fazla azalma sağlanan hastaların diğerlerine göre beş yıllık survivalinin daha iyi olduğu gösterilmiştir (48).

İşlem sonrası en sık görülen komplikasyonlar pnömotoraks, pnömoni ve hastalığın alevlenmesidir. RENEV çalışmasında en sık yan etki olarak pnömoniyi içeren alt solunum yolu enfeksiyonlarının (%18) görüldüğü ve işlem ile ilgili hemoptiziye bağlı iki ölüm olduğu bildirildi (43). İşlem sonrası pnömotorakslar deneyimli ellerde oldukça nadirdir (< %5). Sarmal tel tedavisi sonrası sarmal tele bağlı gelişebilecek pnömonitis ve enfeksiyonlar açısından dikkatli olmak gereklidir (43,54-56).

Daha iyi hasta seçimine, etki mekanizmasına ve hatta belki de güncellenmiş sarmal tel tasarımına odaklanan gelecekteki ileriye dönük çalışmalar, kollateral ventilasyonu olan ağır amfizemli hastalar için umut olacaktırlar.

Termal Buhar Ablasyon (InterVa por Uptake Medical, Seattle, Wash., USA)

Bronkoskopik termal buhar ablasyon (BTVA) uygulaması, termal enerjinin, yüksek ısıda su buharı aracılığı ile segmental hava yollarına iletilerek amfizemli akciğer parankiminde volüm azaltılmasını hedefleyen bir işlemdir. Hasta seçim kriterleri diğer bronkoskopik volüm azaltıcı işlemlerdekine benzerdir. BTVA için kollateral ventilasyon önemsizdir ve heterojen amfizemi olan hastalara uygulanır.

İşlem öncesi ince kesit YÇBT ile hem parankim heterojenitesi hem de özel bir yazılım ile hedef akciğer alanları tespit edilir. Hedef segmente uygulanacak buhar miktarı hedeflenmiş akciğer dokusunun alanına göre hesaplanır ve ortalama 10 cal/g alveoler dokusudur.

İşlem genel anestezi altında bronkoskop çalışma kanalından ısıtılmış su buharını ileten bir kateter aracılığı ile gerçekleştirilir. Isıtılmış su buharının hedef akciğer segmentine uygulanması için segment girişi özel bir balon ile kapatılır. Hedeflenmiş akciğer parankiminde oluşturulan lokal inflamasyon ile geri dönüşümsüz fibrozis ve skar dokusu oluşturularak amfizemli alanda hacim azaltılması amaçlanır. Lokal enflamatuvar reaksiyon yaklaşık 8-12 hafta sonra

geri dönüşümsüz fibrozis ve skarlaşma ile sonuçlanır (57). Bu tedavi tekniği geri dönüşümsüz olduğu için sadece üst lobda belirgin heterojen amfizemi olan olgularda uygulanabilir (58). Resim 9'da üst loba termal buhar ablasyon uygulama tekniği sunulmuştur.

Snell ve ark.'nın ileri derecede heterojen amfizemi olan on bir hasta ile yaptıkları çalışmada alveoler dokuda ortalama 4.9 cal/g (3-7.5 cal/g) enerji kullanıldı. Altı ay takip sonunda FEV₁ ve RV'de anlamlı değişiklik izlenmemesine rağmen gaz transferinde düzelmeye, mMRC ve SGRQ dispne skorlarında iyileşme olduğu görüldü (57). Üst lob baskın heterojen amfizemi olan hastaların dahil edildiği STEP-UP çalışmasında hastalar 2:1 randomize edilerek 45 olguya BTVA uygulandı, 24 olguda ise bronkoskopi sonrası standart tedavi uygulamasına devam edildi. BTVA grubunda FEV₁ değerinde 3, 6 ve 12. aylarda sırası %7.9, %7.6 ve %9.2 artış, RV'de %52.9, %261.3 ve %108.8 azalma ve 6DYT'nde 12.1 m, 13.7 m ve 6.2 m artış izlendi. Bu çalışmada en sık görülen yan etkiler pnömoni ve pnömonitis (%23) olup, tamamı ilk altı ay içerisinde görüldü. Altıncı aydan sonra tedavi grubunda herhangi bir yan etki görülmediği bildirildi (59).

BTVA'nın ana komplikasyonu, termal enerji tarafından tetiklenen enflamasyon sürecidir. Bazı hastalarda pnömoniyeye bağlı olarak ateş ve nefes darlığına yol açan abartılı reaksiyonel klinik gözlemlenebilir. Bazı durumlarda, pnömoniyeye benzeyen yoğun konsolidasyon vardır. Kısa vadede bu bakteriyel enfeksiyonlarla komplike olabilir, altta yatan KOAH'larında alevlenmeler de gelişebilir. Bu nedenle, hastalar işlemden sonra sistemik steroid ve antibiyotik tedavisi ile taburcu edilebilir. Uzun vadede, birkaç hastada tedavi edilen alanlarda *Aspergillus* ile kolonize olabilen kaviteler gelişmiştir (60).

Resim 9. Termal buhar ablasyon uygulaması.

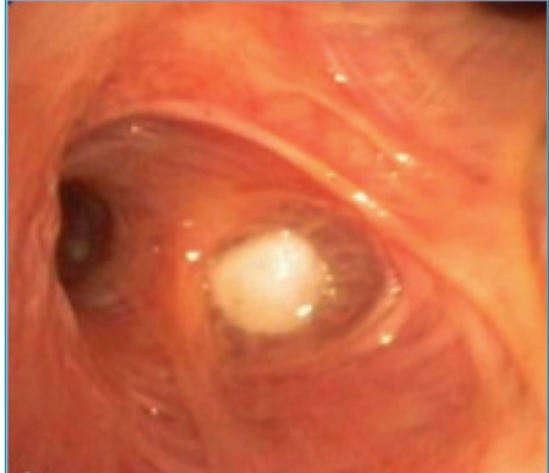


Doku Yapıştırıcı (Sealant, AeriSeal)

Aeriseal polimerik köpük tedavisi (Pulmonx) olarak bilinen bronkoskopik biyolojik akciğer hacmi azaltma tedavisinde, glutaraldehit ve polivinil alkol içeren sentetik kompleks, lokal bir enflamatuvar yanıt oluşturarak volüm azaltıcı etki göstermektedir. Başlangıçta hava kaçaklarını önlemek için göğüs cerrahisinde kullanılmakta idi (61). Ancak daha sonra şiddetli amfizemi olan hastalarda bronkoskopik kullanım için değerlendirildi. Sentetik kompleks bir köpüğe işlemin hemen öncesinde karıştırılarak özel bir tek lümenli kateter yoluyla hedeflenen segmente enjekte edilir. Resim 10'da üst lobun segmentine AeriSeal yerleştirilmiş olgunun bronkoskopik görünümü sunulmuştur. Akciğerin üst loblarının segmentlerine bilateral olarak (BT görüntüleme amfizemin şiddetine göre seçilir) verilen sentetik kompleks küçük hava yollarının ve kollateral kanalların geri döndürülemez şekilde tıkanmasına, skar oluşumuna ve tedavi edilen akciğerin atelektazisine neden olur (62).

Aeriseal kullanan ilk çalışmalarda (63), etkinlik sinyali gösterilmesi üzerine daha büyük randomize kontrollü bir çalışma (ASPIRE) yapıldı (64). Bu çalışma da finansman eksikliği nedeni ile erken sonlandırılmasına rağmen ilk veriler yayınlandı. FEV₁, yaşam kalitesi ve 6DYT'de artan yanıt oranları mevcuttu. Ancak tedavi grubunda iki hasta öldü ve advers olay nedeni ile hastaneye yatış oranı %40'ın üzerindedir. Sklerozan tekniklerin amfizem tedavisinde potansiyeli vardır ve bu nedenle bu uygulamayı geliştirmek için çalışmalar devam etmektedir.

Resim 10. Akciğer üst lobun segmentine AeriSeal yerleştirilmiş olgunun bronkoskopik görünümü.



HAVA YOLLARI ÜZERİNE ETKİLİ TEDAVİLER

Hedeflenmiş Akciğer Devervasyonu (Targeted Lung Devervation)

Akciğerlerde baskın olan eferent parasempatik inner-vasyon asetilkolinin primer kaynağını oluşturmaktadır. Bu nedenle kullanılan uzun etkili antikolinerjik ilaçlar KOAH hastalarında semptomları ve akciğer fonksiyonlarını iyileştirmektedir. Son yıllarda buradan yola çıkılarak hedeflenmiş akciğer denervasyonu gündeme gelmiştir. Yeni bir bronkoskopik tedavi seçeneği olarak yüksek radyofrekans enerjisi ile parasempatik innervasyonun ablasyonu temeline dayanmaktadır. Tedavinin amacı her iki ana bronşu çevreleyen parasempatik sinir liflerinin denervasyonu ile kalıcı bir antikolinerjik etki oluşturmaktır. Oluşan antikolinerjik etki bronş düz kaslarının tonusunu ve mukus üretimini azaltmaktadır. İşlem çift-soğutmalı bir radyofrekans kateteri (Holaira, Minneapolis, MN, ABD) aracılığı ile gerçekleştirilir. Radyofrekans (15-20 W) hedef akciğere ve sekiz noktaya uygulanır. Resim 11'de bronkoskopik parasempatik denervasyon örneği sunulmuştur.

Slebos ve ark. tarafından yapılan, $FVC < \%70$ ve FEV_1 $\%30-60$ arası olan hastaların alındığı prospektif, çok merkezli çalışmada 20 W ile 15 W enerji uygulamaları uzun dönemde karşılaştırıldı. Yirmiiki hastanın dahil edildiği çalışmada 12 hastaya 20 W, 10 hastaya 15 W enerji uygulaması yapıldı. Birinci yılın sonunda yüksek enerji uygulanan grupta FEV_1 'de $\%11.6$ 'lık daha iyi bir artış, SGRQ de -11.1 puanlık bir iyileşme olduğu belirtildi (65). Hedeflenmiş akciğer denervasyonu ile ilgili ilk prospektif randomize kontrollü çift-kör çalışma olan AIRFLOW-1 çalışmasında 82 hasta randomize edilmiş, orta veya şiddetli KOAH alevlenmesine kadar geçen süre, hasta tarafından bildirilen semptomlar veya 12.5 aylık takip süresince diğer fizyolojik ölçümler arasında istatistiksel bir fark olmadığı bildirilmiştir (66). Çalışmanın devamında iki yıl-

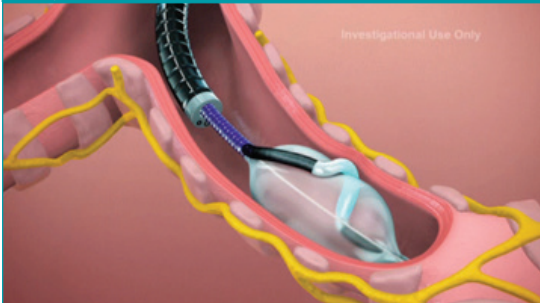
lık takip sonuçları da yayınlanmıştır (AIRFLOW-2). İki yıl boyunca akciğer devervasyonu yapılan grupta ilk KOAH alevlenme süresinin anlamlı olarak uzadığı, akciğer fonksiyonlarında veya SGRQ-C'de anlamlı bir değişiklik bulunmadığı bildirilmiştir (67). Çalışmanın üç yıllık takip sonuçları da yayınlanmıştır (AIRFLOW-3). Hastaların $\%73.9$ 'unun ($n=34$) üç yıllık takip verilerine ulaşılabildiği görülmüştür. Orta ve şiddetli KOAH alevlenmelerinin, akciğer fonksiyonlarının (FEV_1 , FVC, RV ve TLC) ve yaşam kalitesinin (SGRQ-C ve CAT) üç yıllık takipte sabit kaldığı ve yeni gastrointestinal advers olaylar ve beklenmeyen ciddi advers olaylar gözlenmediği bildirilmiştir (68).

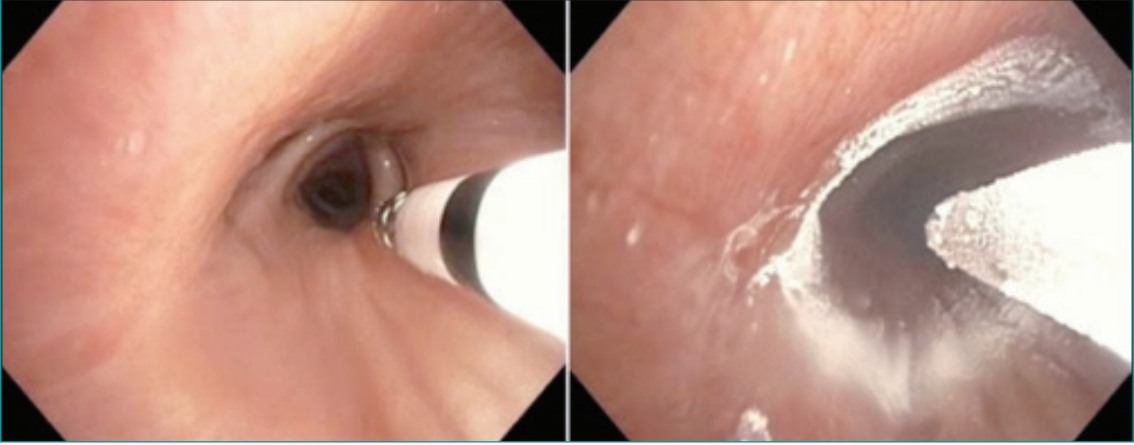
Ölçülü Sıvı Nitrojen Kriyosprey (RejuvenAir Metered Cryospray System, CSA Medikal Inc)

KOAH'ın büyük alt tipini oluşturan kronik bronşitte temel patoloji hava yolu inflamasyonu ile başlar. Mukus üretiminde artış, düz kas hipertrofisi, submukozal glandlarda hiperplazi oluşumu diğer patolojik değişiklikleri oluşturmaktadır. Yıllar içerisinde klinik olarak öksürük ve aşırı balgam çıkarma ile seyreden bir tablo ortaya çıkar. Kronik bronşitin tedavisi daha çok semptomların giderilmesi üzerine olup, birçok hastada tedavi sınırlı kalmaktadır. Son zamanlarda hava yolu epitelini dönüştürecek ve daha az sayıda goblet hücresi ile sağlıklı bir epitelin rejenerasyonuna izin verecek bronkoskopik tekniklerin geliştirilmesine ilgi artmıştır. Ölçülü sıvı nitrojen kriyosprey, bronkoskop çalışma kanalından kriyosprey kateteri ile büyük hava yollarına gönderilen sıvı nitrojenin oluşturduğu kriyo ablasyon yöntemidir (Resim 12). Bu tedavi seçeneğinde hava yollarında 0.1 mm-0.5 mm derinlik ile, 10 mm dairesel kriyo ablasyon yapılması amaçlanmaktadır. Sıvı nitrojen ile hiperplastik goblet hücreleri ve hipertrofik submukozal bezler tahrip edilerek hava yolu mukozasında rejenerasyon ile normal epitel dokusu yeniden oluşmaktadır. Bu durum tedavide ölçülü sıvı nitrojen uygulanmasının temelini oluşturur (69).

Oldukça düşük (-196 derece) bir sıcaklıkta dokuya püskürtülen sıvı nitrojen hücrelerde dehidratasyon meydana gelmeden önce hücre içi buz kristallerinin oluşmasıyla dokunun hızlı bir şekilde donmasına yol açar. Bu buz kristalleri, hücre duvarının bozulmasını engeller, ancak mitokondri ve endoplazmik retikulum gibi hücrenin enerji üreten organellerinin bozulması hücre ölümüne yol açar. Ablasyona uğramış ölü hücreler hücrel bağlantılarını kaybederler veya apoptotik hale gelerek parçalanırlar. Parçalanmış olan ölü hücreler daha sonra vücuttan atılır. Sıvı

Resim 11. Bronkoskopik parasempatik denervasyon.



Resim 12. Bronkoskopik sprej kriyoterapi uygulaması.

nitrojen sprej uygulamasından sonra hava yollarında iyileşme, minimal düzeyde veya hiç skar dokusu bırakmayan yeni epitel dokusunun gelişmesi ile devam eder (70).

Sprej kriyoterapinin akciğer dokusunda etkinliği ve güvenilirliğini değerlendirilen iki küçük pilot çalışma yapıldı. Birbirinin devamı niteliğinde olan bu iki çalışmaya toplam 16 hasta dahil edildi. Çalışmanın ilk kısmında akciğer kanseri nedeniyle lobektomi veya pnömonektomi planlanan on bir (8 erkek/3 kadın) hasta bulunuyordu. Bu hastalara sprej kriyoterapi uygulamasından ortalama 37.7 ± 21.8 dakika (15-80 dakika) sonra cerrahi rezeksiyon uygulandı. Çalışmanın gecikmiş kısmı olan ikinci aşamasında ise beş hastaya (4 kadın/1 erkek) sprej kriyoterapi uygulaması yapıldı. Bu hastalara uygulamadan ortalama 14 ± 1.4 gün (12-16 gün) sonra cerrahi akciğer rezeksiyonu yapıldı. Her iki çalışma grubunda üç ciddi komplikasyon (bir hastada atriyal fibrilasyon, bir hastada mukus tıkaçı ve bir hastada ise hastanede gelişen pnömoniye bağlı ölüm) görüldüğü ancak hiçbirisinin nitrojen kriyosprej uygulamasına bağlı olmadığı bildirildi. Bu çalışmaların sonucu ölçülü sıvı nitrojenin hava yollarında kriyoablasyon amacı ile güvenli bir şekilde kullanılabileceğini gösterdi (71). Bir başka çalışma 2018 Avrupa Solunum Derneği (ERS) Kongresi'nde (RejuvenAir® Metered Cryospray™) sistemin fizibilite çalışmasının sonuçları sunuldu. Otuz hastanın analizinde altı aylık takibinde nitrojen kriyosprej tedavisi ile, SGRQ ve COPD Assessment Test (CAT) yaşam kalitesinde klinik olarak anlamlı iyileşme sağlandığı, işlemin güçlü bir güvenlik profili gösterdiği ve iyi tolere edildiği bildirildi. Garner ve ark tarafından yapılan çalışmada 35 ağır KOAH hastasına kademeli sıvı nitrojen uygulandı. Hastaların 34'ü dört-altı hafta

arayla üç seans tedaviyi tamamladı. Üçüncü ayda klinik olarak anlamlı iyileşmeler gözlemlendi: SGRQ'da değişiklik -6.4, CAT -3.8 ve Leicester Öksürük Anketi (LCQ) 21.6. CAT'deki değişiklikler altı aya kadar kalıcıydı (-3.4); SGRQ ve LCQ'daki değişiklikler dokuz aya kadar kalıcıydı. Onikinci ayda, 11 hastada KOAH alevlenmesi, pnömone, öksürük başta olmak üzere 14 yan etki bildirildi (72).

Ölçülü sıvı nitrojen kriyosprej kronik bronşitin eşlik ettiği obstrüktif hava yolu hastalıklarının tedavisinde umut vadeden bir yöntem olup, rutin kullanıma girmesi için daha çok klinik çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Mukus Temizleyici Bronkodilatör Balon Tedavisi (Broncho Muco Cleaner Balloon)

Son birkaç yıldır ülkemizde gündeme gelen bu tedavi se çeneği, özellikle kronik bronşit baskın KOAH hastalarında bronkoskopik olarak bronşiyal sistemden mukusun temizlenmesi, epitel rejenerasyonu ve bronşiyal dilatasyon yapılmaya çalışılması prensibine dayanmaktadır. İşlem genel anestezi altında ortalama 60-90 dakika sürede tamamlanmakta ve bir hastanın tedavisi için ortalama iki-üç adet balon kullanılmaktadır. Bronş lümenine yerleştirilen balonun belirli bir basınç ve frekans altında, tekrarlı şişirilip-indirilmesi ile hiperplastik goblet hücrelerinin nekrotize edilerek aşırı mukusun drene edilmesi ve bronkoskopik aspirasyon ile temizliğin sağlanması hedeflenmektedir. Bronşlardaki mukus yükünün azaltılması hastalarda rahatlama hissi oluşturmakla birlikte uzun dönem etkileri konusunda kuşku devam etmektedir.

On hasta ile yapılan ilk pilot çalışmanın sonuçları 2015 yılında yayımlandı. Hastaların birinci hafta ve birinci ay kontrollerinde FEV₁ değerleri ile Borg disp-

ne ölçeğinde ve istirahat oksijen saturasyonlarında iyileşme olduğu, işlem sonrası birinci ve üçüncü ayda hiçbir hastada komplikasyon görülmediği bildirildi (73). Kasım 2018'de bronkodilatör balon tedavisi uygulanmış toplam 188 hastanın sonuçları yayınlandı. Çalışmanın yazarları tarafından tedaviden sonra hastaların oksijen ihtiyacının belirgin olarak azaldığı, birinci hafta ve birinci ay sonunda solunum fonksiyon test parametrelerinde ve efor kapasitelerinde istatistiksel olarak anlamlı derecede iyileşme olduğu belirtilmiştir (74). Yeni bir yöntem olan bu tedavi şeklinin rutin klinik kullanımı için geniş olgu serili randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

SONUÇ

Optimal medikal tedavi ve rehabilitasyona rağmen semptomatik olan KOAH hastalarında, bronkopik akciğer hacim azaltıcı tedavi yöntemleri artık önemli bir tedavi seçeneği olarak kabul görmüştür. Klinik çalışmalarda optimal fayda sağlanabilmesi için titizlikle uygun hasta seçiminin önemi vurgulanmaktadır. Bu spesifik tedavi yöntemleri için hastaların klinik özelliklerinin, komorbiditelerinin, hiperinflasyon derecelerinin ve BT özelliklerinin iyi değerlendirilmesi gerekmektedir. En etkili ve hasta için en uygun tedavi seçeneğinin sunulması için hastalar multidisipliner bir ortamda dikkatlice değerlendirilmeli ve tartışılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2020 Report. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). <http://www.goldcopd.org>
2. World Health Organization. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) [[Last accessed on 2019 Dec 30]]. Available from: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-\(copd\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-(copd))
3. Harb N, Foster JM, Dobler CC. Patient-perceived treatment burden of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2017;1(12):1641-52.
4. Wang R, Paul S, Truong V, Munavvar M. Bronchoscopic interventions for emphysema: Current status. *Lung India.* 2020 Nov-Dec;37(6):518-529
5. Gagnon P, Guenette JA, Langer D, et al. Pathogenesis of hyperinflation in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2014;9:187-201.
6. Wouters EF, Wouters BB, Augustin IM, Franssen FM. Personalized medicine and chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Pulm Med.* 2017;23:241-6.
7. Van Agteren JE, Carson KV, Tiong LU, Smith BJ. Lung volume reduction surgery for diffuse emphysema. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;10:CD001001.
8. Fishman A, Martinez F, Naunheim K, et al-National Emphysema Treatment Trial Research Group: A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. *N Engl J Med.* 2003; 348(21): 2059-73.
9. Flandes J, Francisco JS, Cordovilla R, et al. Bronchoscopic Lung Volume Reduction. *Clin Chest Med.* 2018; 39 (1): 169- 80.
10. Toma TP, Hopkinson NS, Hillier J, et al. Bronchoscopic volume reduction with valve implants in patients with severe emphysema. *Lancet.* 2003 Mar 15;361(9361):931-3
11. Abia-Trujillo D, Johnson MM, Patel NM, et al. Bronchoscopic Lung Volume Reduction: A New Hope for Patients With Severe Emphysema and Air Trapping. *Mayo Clin Proc.* 2021 Feb;96(2):464-472
12. Doğan D, Çetinkaya E. Girişimsel pulmonolojide tedavi: Obstrüktif havayolu hastalıklarında bronkoskopik tedaviler. Ilgazlı A, editör. Girişimsel Pulmonoloji. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2019. p.105-14.
13. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2017 Report. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD 2017). <http://www.goldcopd.org>
14. Gillespie CT, Sterman DH, Cerfolio RJ, et al. Endobronchial valve treatment for prolonged air leaks of the lung: a case series. *Ann Thorac Surg.* 2011 Jan;91(1):270-3.
15. Criner GJ, Delage A, Voelker K, et al. Improving Lung Function in Severe Heterogenous Emphysema with the Spiration Valve System (EMPROVE): a multicenter, open-label randomized controlled clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019; 200(11):1354-1362.
16. Gerard J. Criner, Richard Sue, for the LIBERATE Study Group. A Multicenter RCT of Zephyr® Endobronchial Valve Treatment in Heterogeneous Emphysema (LIBERATE). *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;198(9):1151-64
17. Slebos DJ, Shah PL, Herth FJ, Valipour A. Endobronchial Valves for Endoscopic Lung Volume Reduction: Best Practice Recommendations from Expert Panel on Endoscopic Lung Volume Reduction. *Respiration.* 2017;93(2):138-150.
18. Fernandez-Bussy S, Labarca G, Herth FJF. Bronchoscopic lung volume reduction in patients with severe emphysema. *Semin Respir Crit Care Med.* 2018;39(6):685-692.
19. Valipour A, Slebos DJ, Herth F, et al. Endobronchial valve therapy in patients with homogeneous emphysema: results from the IMPACT study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;194(9): 1073-1082.
20. Kemp SV, Slebos DJ, Kirk A, et al. A multicenter randomized controlled trial of zephyr endobronchial valve treatment in heterogeneous emphysema (TRANSFORM). *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;196(12):1535-1543
21. 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.
22. Klooster K, ten Hacken NH, Hartman JE, et al. Endobronchial valves for emphysema without interlobar collateral ventilation. *N Engl J Med.* 2015;373:2325-35.

23. Herth FJ, Noppen M, Valipour A; International VENT Study Group. Efficacy predictors of lung volume reduction with Zephyr valves in a European cohort. *Eur Respir J*. 2012 Jun;39(6):1334-42.
24. Gompelmann D, Eberhardt R, Herth FJ. Collateral ventilation. *Respiration*. 2013;85(6):515-20. doi: 10.1159/000348269.
25. Klooster K, Hartman JE, Ten Hacken NH, Slebos DJ. One-Year Follow-Up after Endobronchial Valve Treatment in Patients with Emphysema without Collateral Ventilation Treated in the STELVIO Trial. *Respiration*. 2017;93(2):112-121.
26. Fiorelli A, Santoriello C, De Felice A, et al. Bronchoscopic lung volume reduction with endobronchial valves for heterogeneous emphysema: long-term results. *J Vis Surg*. 2017 Nov 17;3:170.
27. Sciruba FC, Ernst A, Herth FJ, VENT Study Research Group. A randomized study of endobronchial valves for advanced emphysema. *N Engl J Med*. 2010 Sep 23;363(13):1233-44.
28. Koster TD, van Rikxoort EM, Huebner RH, et al. Predicting Lung Volume Reduction after Endobronchial Valve Therapy Is Maximized Using a Combination of Diagnostic Tools. *Respiration*. 2016;92(3):150-7.
29. Chaddha U, Lin J, Hogarth DK. Bronchoscopic Lung Volume Reduction Using Endobronchial Valves: How to Do It. *Current Pulmonology Reports* volume 8, pages189-197 (2019).
30. Eberhardt R, Gompelmann D, Herth FJ, Schuhmann M. Endoscopic bronchial valve treatment: patient selection and special considerations. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015 Oct 8;10:2147-57.
31. Fiorelli A, Santini M, Shah P. When can computed tomography-fissure analysis replace Chartis collateral ventilation assessment in the prediction of patients with emphysema who might benefit from endobronchial valve therapy? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2018 Feb 1;26(2):313-318.
32. Klooster K, van Dijk M, Koster TD, Slebos DJ. First in Human Experience of the Performance of the New 5.5-LP Size Zephyr Endobronchial Valve. *Respiration*. 2020;99(1):50-55.
33. Herth FJ, Eberhardt R, Gompelmann D, et al. Radiological and clinical outcomes of using Chartis™ to plan endobronchial valve treatment. *Eur Respir J*. 2013 Feb;41(2):302-8.
34. Van Geffen WH, Klooster K, Hartman JE, et al. Pleural Adhesion Assessment as a Predictor for Pneumothorax after Endobronchial Valve Treatment. *Respiration* 2017; 94: 224-31.
35. 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(6):513-21.
36. Fiorelli A, D'Andrilli A, Bezzi M, et al. Complications related to endoscopic lung volume reduction for emphysema with endobronchial valves: results of a multicenter study. *J Thorac Dis*. 2018 Oct;10(Suppl 27):S3315-S3325.
37. Hopkinson NS, Kemp SV, Toma TP, et al. Atelectasis and survival after bronchoscopic lung volume reduction for COPD. *Eur Respir J*. 2011 Jun;37(6):1346-51.
38. Garner J, Kemp SV, Toma TP, et al. Survival after Endobronchial Valve Placement for Emphysema: A 10-Year Follow-up Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 194: 519-21.
37. Udit Chaddha, Julie Lin, D. Kyle Hogarth. Bronchoscopic Lung Volume Reduction Using Endobronchial Valves: How to Do It. *Current Pulmonology Reports* volume 8, pages189-197 (2019).
38. Sternman DH, Mehta AC, Wood DE, et al. A multicenter pilot study of a bronchial valve for the treatment of severe emphysema. *Respiration*. 2010;79(3):222-33.
39. Wang G, Li S, Wang C, et al. The REACH study, a randomized controlled trial assessing the safety and effectiveness of the Spiration Valve System endobronchial therapy for severe emphysema: 12 month follow-up results. *Eur Respir J*. 2017;50:OAI465.
40. Miyazawa H, Yamamoto Y, Shinno H, et al: Bronchoscopic lung volume reduction with new silicone valve in patients with advanced emphysema and giant bulla. 16th World Congress for bronchology, Budapest, June 2010, abstract p 68.
41. Herth FJ, Slebos DJ, Rabe KF, Shah PL: Endoscopic lung volume reduction: an expert panel recommendation. *Respiration*. 2016; 91(3):241-50.
42. Slebos DJ, Ten Hacken NH, Hetzel M, et al. Endobronchial coils for endoscopic lung volume reduction: best practice recommendations from an expert panel. *Respiration* 2018; 96: 1-11.
43. Sciruba FC, Criner GJ, Strange C, et al.; RENEW Study Research Group. 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.
44. Herth FJ, Eberhard R, Gompelmann D, et al. Bronchoscopic lung volume reduction with a dedicated coil: a clinical pilot study. *Ther. Adv. Respir. Dis*. 2010; 4: 225-31.
45. Slebos DJ, Klooster K, Ernst A, et al. Bronchoscopic lung volume reduction coil treatment of patients with severe heterogeneous emphysema. *Chest* 2012; 142: 574-82.
46. Deslee G, Klooster K, Hetzel M, et al. Lung volume reduction coil treatment for patients with severe emphysema: a European multicentre trial. *Thorax* 2014; 69: 980-6.
47. 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.
48. 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(3):233-40.
49. 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(2):175- 84.
50. Turan D, Doğan D, Çörtük M, et al. Real life results of coil treatment for bronchoscopic lung volume reduction in emphysema. *Tuberk Toraks*. 2020 Mar;68(1):17-24. English.
51. Hartman JE, Klooster K, Gortzak K, et al. Long-term follow-up after bronchoscopic lung volume reduction treatment with coils in patients with severe emphysema. *Respirology* 2015; 20: 319-26.
52. Deslée G, Leroy S, Perotin JM, et al. Two-year follow-up after endobronchial coil treatment in emphysema: results from the REVOLENS study. *Eur. Respir. J*. 2017; 50: 1701740.

53. Hartman JE, Klooster K, Ten Hacken NHT, Slebos DJ. The safety and feasibility of re-treating patients with severe emphysema with endobronchial coils: a pilot study. *COPD* 2017; 14: 339-43.
54. Herth FJF, Slebos DJ, Criner GJ, et al. Endoscopic lung volume reduction: an expert panel recommendation - update 2019. *Respiration* 2019; 97: 548-57.
55. Slebos DJ, Hartman JE, Klooster K, et al. Bronchoscopic coil treatment for patients with severe emphysema: a meta-analysis. *Respiration* 2015; 90: 136-45.
56. Slebos DJ, Cicienia J, Sciarba FC, et al.; RENEW Study Group. Predictors of response to endobronchial coil therapy in patients with advanced emphysema. *Chest* 2019; 155: 928-37.
57. Snell GI, Hopkins P, Westall G, et al. A feasibility and safety study of bronchoscopic thermal vapor ablation: a novel emphysema therapy. *Ann Thorac Surg*. 2009;88(6):1993-8.
58. Gompelmann D, Eberhardt R, Herth FJ. Technology update: bronchoscopic thermal vapor ablation for managing severe emphysema. *Med Devices (Auckl)*. 2014;7:335-41.
59. Gompelmann D, Eberhardt R, Schuhmann M, et al. Lung Volume Reduction with Vapor Ablation in the Presence of Incomplete Fissures: 12-Month Results from the STEP-UP Randomized Controlled Study. *Respiration*. 2016;92(6):397-403.
60. Shah PL, Slebos DJ. Bronchoscopic interventions for severe emphysema: Where are we now? *Respirology*. 2020 Sep;25(9):972-980.
61. Porte HL, Jany T, Akkad R, et al. Randomized controlled trial of a synthetic sealant for preventing alveolar air leaks after lobectomy. *Ann Thorac Surg* 2001; 71:1618 - 1622.
62. Dunlap DG, Semaan R, Riley CM, Sciarba FC. Bronchoscopic device intervention in chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Pulm Med*. 2019 Mar;25(2):201-210.
63. Herth FJ, Gompelmann D, Stanzel F, et al. Treatment of advanced emphysema with emphysematous lung sealant (Aeri-Seal®). *Respiration* 2011; 82: 36-45.
64. Come CE, Kramer MR, Dransfield MT et al. A randomised trial of lung sealant versus medical therapy for advanced emphysema. *Eur. Respir. J*. 2015; 46: 651-62.
65. Slebos DJ, Klooster K, Koegelenberg CF, et al. Targeted lung denervation for moderate to severe COPD: A pilot study. *Thorax*. 2015;70(5):411-9.
66. Slebos DJ, Shah PL, Herth FJF, et al; AIRFLOW-2 Study Group. Safety and Adverse Events after Targeted Lung Denervation for Symptomatic Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (AIRFLOW). A Multicenter Randomized Controlled Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019 Dec 15;200(12):1477-1486.
67. Valipour A, Shah PL, Herth FJ, et al; AIRFLOW-2 Trial Study Group. Two-Year Outcomes for the Double-Blind, Randomized, Sham-Controlled Study of Targeted Lung Denervation in Patients with Moderate to Severe COPD: AIRFLOW-2. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2020 Nov 5;15:2807-2816.
68. Pison C, Shah PL, Slebos DJ, et al. Safety of denervation following targeted lung denervation therapy for COPD: AIRFLOW-1 3-year outcomes. *Respir Res*. 2021 Feb 19;22(1):62.
69. Godwin BL, Coad JE. Healing responses following cryothermic and hyperthermic tissue ablation. *Proc SPIE Int Soc Opt Eng*. 2009;7181:718103.
70. Yiu W, Basco MT, Aruny JE, et al. Cryosurgery: a review. *Int J Angiol*. 2007;16(1):1-6.
71. Breen D, Coad J, Slebos DJ. A prospective study of Rejuvenair system radial spray cryotherapy to determine safety and histological effect in the lung [abstract]. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193:A6884.
72. Garner JL, Shaipanich T, Hartman JE, et al. A prospective safety and feasibility study of metered cryospray for patients with chronic bronchitis in COPD. *Eur Respir J*. 2020 Dec 17;56(6):2000556.
73. Karakoca Y, Gogus G, Yapicier O. Use of Resector Balloon Desobstruction in Patients With Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease A Pilot Feasibility Study on a Novel Des-obstruction Technique. *J Bronchol Intervent Pulmonol*. 2015;22(3):209-214.
74. Karakoca Y, Gogus G, Akduman S, Erturk B. Follow-up outcomes of chronic obstructive pulmonary disease patients who underwent dilatation and curettage with the Karakoca resector balloon A 188-case series over 5 years. *Medicine*. 2018;97(48):e13400.