



doi • 10.5578/tt.8196
Tuberk Toraks 2014;62(4):291-300
Geliş Tarihi/Received: 25.08.2014 • Kabul Ediliş Tarihi/Accepted: 16.09.2014

DERLEME
REVIEW

Bronşiyal termoplasti; astımda yeni tedavi seçeneği

Zehra YAŞAR¹
Erdoğan ÇETİNKAYA²

¹ Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Bolu, Türkiye

¹ Department of Chest Diseases, Faculty of Medicine, Abant İzzet Baysal University, Bolu, Turkey

² Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniđi, İstanbul, Türkiye

² Clinic of Chest Diseases, Yedikule Chest Diseases and Chest Surgery Training and Research Hospital, Istanbul, Turkey

ÖZET

Bronşiyal termoplasti; astımda yeni tedavi seçeneği

Bronşiyal termoplasti, maksimal medikal tedavi ile kontrol altına alınamayan orta ve ağır astımlı hastaların tedavisinde hava yollarına radyofrekans enerjisi kullanılarak kontrollü şekilde termal enerji uygulayan ve hava yolu düz kas kütesinin azaltulmasını hedefleyen nonfarmakolojik tedavi seçeneğidir. İşlem bilinçli sedasyon altında ayaktan, bir saatten daha kısa süren üçer hafta ara ile üç bronkoskopi seansı şeklinde gerçekleştirilir. Bronşiyal termoplasti ile, orta ve ağır astımlı hastalarda yaşam kalitesinde düzelme, şiddetli alevlenmelerde, acil servis başvurularında ve iş/okul günü kayıplarında anlamlı azalmalar tespit edilmiştir. Hasta konforu ve güvenliği için dikkatli hasta yönetimi önemlidir. Bu derlemede, bronşiyal termoplasti hakkında yapılmış klinik çalışmaların, etkinliğine dair kanıtların, mevcut protokollerin ve hasta yönetiminin güncel bilgiler ışığında gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

Anahtar kelimeler: Bronşiyal termoplasti, astım, hasta yönetimi

SUMMARY

Bronchial thermoplasty; a new treatment modality in asthma

Bronchial thermoplasty is a non-drug treatment modality for moderate-to-severe asthma that involves the delivery of radio frequency energy to the airway wall in a precisely controlled manner to reduce excessive airway smooth muscle. Bronchial thermoplasty is performed under conscious sedation and completed in three bronchoscopy sessions, each lasting less than one hour, and each spaced apart by about three weeks. Bronchial thermoplasty has been demonstrated to reduce severe exacerbations, emergency room visits for respiratory symptoms, and time lost from work, school and other daily activities and improve asthma control and quality of life in patients with moderate-to-severe asthma. Adequate patient management is important for patient comfort and safety. In this review, we aim to discuss clinical studies, the evidence for the efficacy of bronchial thermoplasty, the importance of careful patient selection, patient preparation, patient management, procedure

Key words: Bronchial thermoplasty, asthma, patient management

Yazışma Adresi (Address for Correspondence)

Dr. Zehra YAŞAR
Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Gölköy, BOLU - TURKEY
e-mail: zehraasuk@hotmail.com

GİRİŞ

Astım nefes darlığı, öksürük, hırıltı ve epizodik belirtilerle karakterize, solunum yollarının kronik inflamatuvar bir hastalığıdır. Astımın dünyada yaklaşık 300 milyon kişiyi etkilediği düşünülmektedir. Bu rakam ülkemiz için yaklaşık 3.5 milyon kişidir. Tüm astımlı hasta popülasyonunun %10'unu yüksek doz inhale steroidle birlikte ikinci bir kontrol edici ilaç (uzun etkili beta-agonist, lökotrien reseptör antagonisti veya teofilin) ve/veya önceki yıla göre > %50'den fazla kullanılan oral steroide rağmen kontrol edilemeyen hasta grubu oluşturur (1). Bu grup hastalarda acil servis başvuruları, hastane yatışları, iş-güç kayıpları ve tedavi maliyetleri çok yüksektir ve tüm astım maliyetinin %50'sini kapsamaktadır. Genellikle iki ya da daha fazla kontrol edici ilaçla kontrol altına alınamayan hastalarda immünmodülatör aktivitesi olan biyolojik ajanlar gibi farklı tedavi seçenekleri üzerinde çalışmalar yapılmaktadır (2-4). Bu hastalarda diğer bir alternatif nonfarmakolojik tedavi şekli ise termal enerjiyle hava yolu düz kas kütlelerini azaltarak direkt hava yolu düz kaslarını hedefleyen bronşiyal termoplastidir (5). Bu derlemede, bronşiyal termoplasti hakkında yapılmış klinik çalışmaları, etkinliğine dair kanıtları, mevcut protokolleri ve hasta yönetimini literatür eşliğinde sunmayı amaçladık.

ASTIM PATOFİZYOLOJİSİNDE BRONŞİYAL TERMOPLASTİNİN YERİ

Astım, hava yolunun yapısal ve inflamatuvar hücrelerinin katıldığı kronik inflamasyon ve bronş aşırı duyarlılığıyla karakterize bir hastalıktır. İnflamasyona ek olarak hava yolu remodellingi olarak tanımlanan yapısal değişiklikler hastalığın patofizyolojisinde önemli bir yer tutar. Normal hava yoluyla kıyaslandığında artmış bronş aşırı duyarlılığı ve inflamasyonun yanı sıra hava yolu düz kas kontraktilesinin de daha fazla olduğu gösterilmiştir. James ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, fatal ve nonfatal astım hastalarının doku örnekleri incelendiğinde her iki astım grubunda düz kas hipertrofisi mevcutken, fatal astım grubunda hipertrofiye hiperplazinin de eşlik etmekte olduğu bildirilmiştir (6). Hava yolu düz kas kütlelerinin artışı astımın ağırlığıyla ilişkilendirilmektedir. Hava yolu darlığı oluşturan artmış düz kas kütleleri aynı zamanda hipersekretuar, hiperkontraktil ve hiperproliferatif olma ile karakterli özel bir fenotip gösterir. Hava yolu düz kas hücrelerinin ekstraselüler matriks proteinleri ve proinflamatuvar mediyatörlerin sentez ve sekresyonunu, antijen sunumu gibi diğer fonksiyonel aktivitelerinin de olduğu bilinmektedir (7-11). Bu özellikleriyle hava yolu inflamasyonunda da rolü olduğu göz önüne

alındığında hava yolu düz kas hücrelerinin kompleks astım patofizyolojisinde kilit rol oynadığı söylenebilir.

Astımda artmış hava yolu düz kas kütleleri, hem bazal bir bronkokonstriksiyon yaratmakta hem de tetikleyicilere aşırı hassasiyet oluşturarak ve inflamasyona katkı sağlayarak günlük astım yakınmalarına veya şiddetli astım ataklarına yol açmaktadır. Astımda bronkodilatör ve antiinflamatuvar ajanlar gibi mevcut tedaviler semptomlarda rahatlamaya sağlamakta fakat remodellingi oluşturan yapısal değişiklikleri modifiye edememektedir. Bu nedenle selektif olarak hava yolu düz kas kütlelerinin azaltılmasını hedef alan yaklaşımların, obstrüksiyonu ve hava yolu remodellingini azaltarak hastalığın kontrolünde etkili olup, mevcut tedavilere üstünlük sağlayabileceği üzerinde durulmuştur. Hava yolu düz kas proliferasyonunu ve migrasyonunu engelleme, hava yolu düz kas apoptozunu artırma, hava yolu düz kasına toksin uygulama gibi çok da başarı sağlanamayan immünolojik ve genetik yaklaşımlar denenmiştir (12).

BRONŞİYAL TERMOPLASTİ ÇALIŞMALARI

Bronşiyal termoplasti direkt olarak hava yolu düz kaslarını hedefleyen ilk nonfarmakolojik tedavi seçeneğidir. Radyofrekans ablasyon tekniği daha önce benign prostat hiperplazisinde, kardiyak aritmilerde ve akciğer kanserinde uygulanmaktaydı (13,14). Astımda diğer çalışmalara ışık tutan ilk çalışma köpekler üzerinde yapılmıştır (15). Radyofrekans enerjisinin 65°C ile 3 mm üzerindeki hava yollarına uygulanmasıyla hava yolu düz kas kütlelerinin azalmasının hayvan modeli ve akciğer kanseri tanımlı lobektomi yapılan hastalarda gösterilmesi astımda yapılan çalışmalara öncülük etmiştir. Radyofrekans enerjisinin hava yoluna uygulanmasını takiben ortaya çıkan ilk etki ısı yaralanmasıdır. Yüksek ısının motor proteinleri denatüre ederek aktin-miyozin bağlarını parçaladığı gösterilmiştir (16). Düz kas hücrelerinin fonksiyon kaybında apoptoz, otofaji ve nekroz görülmektedir. Doku cevabı yüksek ısı (60°C) uygulandıktan birkaç saniye sonra azalmakta ve tedaviden 5 dakika sonra tamamen kaybolmaktadır (16). Uygulamadan sonra 3-6 hafta içinde önce epitelden başlamak üzere mukus bezleri de dahil olmak üzere tüm hücreler yeniden yapılandırılmaktadır. On ikinci haftada tanımlanan tek histolojik farklılık mevcut kas kütlelerindeki azalmadır. Tedavi edilen alanlarda görsel olarak skar dokusu ya da kontraktür oluşumuna ait hiçbir bulgu izlenmemiştir. Hava yolu düz kas kütlelerinde üç yıla kadar hiçbir artma tespit edilmemiştir (15). Bronşiyal termoplastinin hava yolu düz kas kütlelerini azaltma etkisine ek olarak ekstraselüler matriks-

te değişiklik yaparak, mukoz bezlerinin hiperplazisini azaltarak, hava yollarında otonomik tonus değişikliği yaparak, epitelyal nöral ve inflamatuvar hücre fonksiyonlarında değişiklik yaparak tedaviye ek yarar sağladığı da vurgulanmıştır (5,6,11,15). Astım patogenezinde önemli bileşenlerden birinin küçük hava yolları olduğu düşünüldüğünde bronşiyal termoplastinin 3 mm üzerindeki lobar ve segmental bronşlara uygulanmasıyla klinik iyileşme sağlanması patogenezin ne kadar karmaşık olduğunu ve proksimal hava yollarının da patogeneze katıldığını göstermektedir. Jesudason ve arkadaşları hava yolu düz kas kontraktilesinin proksimal hava yollarında bulunan bir pacer tarafından düzenlendiğini ve bronşiyal termoplastinin bu merkezde ablasyon yaparak distal hava yollarında etkili olduğunu öne sürmüşlerse de büyük hava yolları inflamasyonu komponentinin ön planda olduğu astım fenotiplerinde daha etkili oluyor olabileceği de göz önünde tutulmalıdır (17).

Hayvan çalışmalarından sonra, ilk çalışmayı Miller ve arkadaşları astım olmayan lobektomi yapılması planlanan hastalar üzerinde yapmışlardır. Bu çalışmada, bronşiyal termoplasti sonrası rezeke edilen akciğer alanında kas kütesinin klinik olarak belirgin yan etki izlenmeden %50 azalmasının gösterilmesi astımlı hastalarda yapılacak klinik çalışmalar için yol gösterici olmuştur (18). İlk pilot çalışma hafif-orta astımlı hastalarda yapılmış ve bronşiyal termoplastinin erken ve geç dönemde güvenli olduğunu, sabah/akşam PEF değerlerinde, semptomsuz gün sayısında ve bronş hiperreaktivitesinde düzelleme sağladığını göstermiştir. FEV₁ değerinde anlamlı düzelleme saptanmazken, beş yıla kadar süren uzun dönem takiplerinde hiçbir komplikasyona rastlanmamıştır (19). Bronşiyal termoplastiyle ilgili esas veriler bundan sonra yapılan üç randomize kontrollü çalışmayla elde edilmiştir (20-22). İlk randomize kontrollü çalışma (AIR), orta-ağır astımlı hastalarda yapılmıştır. Çalışmaya İKS ile birlikte uzun etkili beta-2 agonist kullanan ve tedavi kesilmesiyle astım kontrolü bozulan hastalar alınmıştır. Bir yıllık izlem sonunda hafif ataklar 3. ve 12. ayda bronşiyal termoplasti alan grupta anlamlı olarak azalmıştır. Bronşiyal termoplasti yapılan grupta sabah PEF değeri, semptomsuz günler, kurtarıcı ilaç kullanımı, astım yaşam kalitesi ve astım kontrol anketlerinde anlamlı düzelleme izlenmiş fakat FEV₁ ve metakolin bronş hiperreaktivitesinde değişiklik saptanmamıştır (21). İkinci çalışma (RISA), ağır astımlı hastalarda bronşiyal termoplastinin güvenlik ve etkinliğini değerlendirmiş, astım yaşam kalitesi ve astım kontrol anketlerinde, kurtarıcı ilaç kullanımında ve pre-bronkodilatör FEV₁ değerinde

anlamlı düzelmeler bildirilmiştir. Ancak bu çalışmada sabah/akşam PEF değerleri, semptomsuz günler, semptom skorları, bronş hiperreaktivitesi ve post-bronkodilatör FEV₁'in değişmediği gözlenmiştir (22). Son randomize kontrollü çalışma, ilk plasebo kontrollü çalışma olup çok merkezli olarak yapılmış ve 288 hasta alınmıştır. Bronşiyal termoplasti yapılan hastaların %79'unda, plasebo grubunun ise %64'ünde astım yaşam kalitesi skorlarında anlamlı düzelmeler bildirilmiştir. Plasebo alanlarda da yaşam kalitesinde düzelmelerin olması tedavinin gözetimli olmasına ve bronşiyal termoplastinin plasebo etkisine bağlanmıştır. Tedavi sonrası bir yıllık izlemde ise ağır atak, astım nedeni acil başvuruları ve hastaneye yatışlar bronşiyal termoplasti grubunda plaseboya göre anlamlı olarak daha az görülmüştür. Astım hastalarında hava yolu düz kas kütesinin azaltılmasıyla bir yıl sonunda astım ataklarında %32 azalma, solunum şikayetleriyle acil başvurularında %84, hastane yatışlarında %73, astıma bağlı iş/okul/diğer günlük aktivitelerden uzak kalınan gün sayısında %66 azalma ve yaşam kalitesinde artma saptanmıştır (20). Bu üç çalışmada da, bronşiyal termoplasti yapılan hastalarda erken dönemlerinde hastaneye yatış gerektirebilen solunumsal sorunlar olmuş ancak bir yıllık izlemde güvenlik verileri açısından fark görülmemiştir. Ayrıca, RISA ve AIR2 çalışmasında beş yıllık izlemlerinde güvenlik ve etkinliğin sürdüğü bildirilmiştir ancak FEV₁ ve hava yolu hiperreaktivitesinde anlamlı düzelleme görülmemiştir (20,22).

BRONŞİYAL TERMOPLASTİ PROTOKOLÜ

Hasta Seçimi

Bronşiyal termoplasti kararı alınmadan önce hasta uzmanlaşmış bir astım kliniğinde mutlaka değerlendirilmelidir. Sistematik bir değerlendirmeye astım tanısı, tedavi uyumsuzluğu, ek hastalıkların yetersiz tedavisi gibi nedenler mutlaka gözden geçirilmelidir. Uygun dozda ve yeterli tedavi almasına rağmen kontrol altına alınamayan astımı olan hastalarda bronşiyal termoplasti potansiyel bir tedavi seçeneğidir. Hasta seçimi yapılırken unutulmamalıdır ki bu işlem için güvenlik ve etkinlik bilgileri sadece yapılmış önemli klinik çalışmalara katılım kriterlerini karşılayan hastalar için kullanılabilir. Yapılmış olan çalışmalardaki bronşiyal termoplasti için uygunluk kriterleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Bu kriterler dışında kalan astımlı hastalarda güvenilirliği hakkında sınırlı bilgi olduğundan bu hastaların tedavisinde dikkatli olunmalıdır. RISA çalışmasında daha şiddetli astım hastalarında bronşiyal termoplasti güvenle kullanılmasına rağmen bu çalışmadaki hasta sayısı azdır (n= 15) (22). Tüm bunlar göz önüne alındığında hastanın bronşiyal ter-

Tablo 1. Bronşiyal termoplasti için uygunluk kriterleri

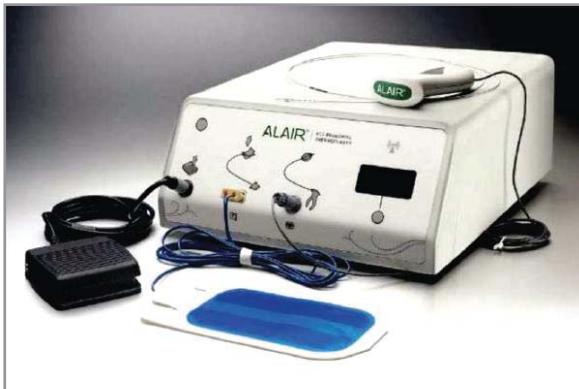
- 18-65 yaş arası olmak
- Yüksek doz inhale kortikosteroid (günde > 1000 mg beklametazon veya eşdeğeri) ve uzun etkili beta-2 agonist; günde < 10 mg oral kortikosteroid içeren düzenli tedavi alıyor olmak
- Astım yaşam kalitesi anket skoru < 6.25
- Bir yıl veya daha fazla süredir sigara içmiyor olmak (< 10 paket/yıl sigara öyküsü)
- Beklenen postbronkodilatör FEV₁ ≥ %65
- Kısa etkili bronkodilatörleri sık kullanıyor olmamak (bronkoskopinin 48 saati içinde günde 12 puff aşan)
- Son 12 ay içinde aşağıdakilerden hiçbirinin olmaması
 - ≥ 4 alt solunum yolu infeksiyonu
 - ≥ 4 astım alevlenmesinde oral steroid kullanılması
 - ≥ 3 solunum semptomları nedeniyle hastane yatışı
- Önceki 24 ay içinde astım nedeniyle entübasyon veya yoğun bakım ünitesi yatışı olmaması
- Amfizem, vokal kord disfonksiyonu, mekanik üst hava yolu obstrüksiyonu, kistik fibrozis veya kontrol altında olmayan uyku apne sendromu gibi diğer solunum yolu hastalıkları kanıtı olmaması
- Bronkoskopi ve anestezi ile ilgili gebelik, insülin bağımlı diyabet, epilepsi veya diğer önemli durumlar (örn. kontrol altında olmayan koroner arter hastalığı, akut veya kronik böbrek yetmezliği ve kontrolsüz hipertansiyon) gibi yan etkiler için artmış risk oluşturan durumların olmaması
- Hastanın bronkoskopiye kabul etmesi

moplasti için uygun olup olmadığı araştırılırken detaylı öyküsü alınmalı, dikkatli bir fizik muayene yapılmalıdır. Bronşiyal termoplastinin yararlı etkileri ve riskleri hastayla detaylıca paylaşılmalı mutlaka yazılı hasta onamı alınmalıdır.

Bronşiyal termoplasti mutlaka bronkoskopi için uygun, donanımlı ve acil müdahale yapılabilecek ünitelerde yapılmalıdır. Bronşiyal termoplasti yapan hekimler bronkoskopi konusunda deneyimli olmalıdır. Bu işlem için deneyimin artırılması amacıyla hekimlere değişik metodlarla eğitimin verilmesi de gereklidir.

Ekipman

Alair bronşiyal termoplasti sistemi (Boston Scientific, Natick, ABD MA) bir Alair radyofrekans kontrolörü, genişletilebilir bir elektrotu olan bir Alair kateteri, hasta geri dönüş elektrotu ve uygun fleksibl bir bronkoskoptan oluşur (Resim 1,2).



Resim 1. Alair sistem. Alair radyofrekans kontrolörü, Alair kateter, ayak pedali ve topraklama plakası.

Alair kontrolörü radyofrekans enerjisi üreten bir jeneratör ve doku hasarı olmadan etkili tedavi için solunum yollarına uygulanan, doğru enerji yoğunluğunu ve süresini ayarlayan ek öğeler içerir. Alair kontrolörü, Alair kateteri yoluyla zaman ayarlı radyofrekans enerjisinin verilmesini tetikleyen bir ayak pedalıyla aktive edilir.

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



Resim 2. Radyofrekans enerjisi ileten Alair kateter.

uygun olarak hava yollarına temas etmiyorsa ön panel, basket elektrotu yeniden konumlandırmak için bronkoskopisti uyarır. Bunun için işlem boyunca basket elektrotun bronkoskopik görüş alanında olmasına dikkat edilmelidir. Tedavi 4.9-5.3 mm'lik dış çapı ve en az 2 mm'lik çalışma kanalı olan radyofrekans uyumlu fleksibl bronkoskop gerektirir. Daha geniş bronkoskoplar esnekliğinin azlığı ve daha küçük çaplı distal hava yollarına ulaşamaması nedeniyle işleme uygun değildir.

Hastanın Hazırlanması ve Premedikasyon

İşlem sonrası hava yollarında oluşacak inflamasyonu en aza indirmek için, hastalara işlem öncesi bir gün, işlem günü ve bir gün sonra olmak üzere toplam üç gün 50 mg/gün doza eşdeğer profilaktik prednizon verilmesi önerilmektedir. Bunun yanında işlem öncesi üç gün, işlem günü ve sonraki gün olmak üzere beş gün tedavi vermek de bir başka tedavi yaklaşımıdır. İşlem gününde, hastanın işlem öncesi ve sonrası stabilitesini değerlendirmek için postbronkodilatör FEV₁'i değerlendirilir. İşlem öncesi FEV₁ değeri hastanın stabil dönemdeki son değerinin \geq %85 olmalıdır. Diğer bronkoskopi prosedürleri gibi daha önce almakta olduğu antikoagülan, antiagregan, aspirin ve nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar mutlaka değerlendirilmelidir. Tablo 2'de belirtilen herhangi bir durum tespit edildiğinde bronkoskopi ertelenmelidir.

Hastanın kaygısını hafifletmek için bronkoskopik işlem sırasında ve sonrasında bronkoskopi ve işlemler konusunda hasta bilgilendirilmelidir. Hastanın aspirasyon riskini azaltmak için gece yarısından sonra ağızdan alımın kesildiğinden emin olunmalıdır. Damar yolu (IV), oral veya nazal kanül aracılığıyla oksijen desteği ve bilinçli sedasyon için uygun monitörizasyon işlem için şarttır. Böyle bir izleme,

sürekli elektrokardiyak izlem, sürekli pulse oksimetre ve noninvaziv kan basıncı izlemi eşlik etmelidir. Bu hazırlıklardan sonra premedikasyon yapılmalıdır. Hasta prosedür gününde öngörülen prednizonu almamış ise, premedikasyona IV metilprednizon veya eşdeğeri mutlaka eklenmelidir. Salbutamol nebul bronkoskopi öncesi bronkodilatasyon sağlamak için uygulanabilir. Bronşiyal termoplastide bronkoskopik görüntünün kalitesinin artması için hava yollarında sekresyonların azaltılması yararlı olabilir. Albuterol, glikopirolat gibi antisalivasyon sağlayan ilaçlar işlemden önce 30 dakika içinde tatbik edilebilir. Glikopirolata alternatif olarak, atropin kullanılabilir. Kronotropik riskleri de kullanımında dikkate alınmalıdır. Glikopirolat olumsuz santral sinir sistemi etkileri ve taşiaritmi eğilimlerinin daha az olmasıyla atropine tercih edilir. Ayrıca, hasta oksijen desteğiyle monitörize edildikten sonra hekim hava yollarının topikal anestezisi için hazırlık yapılırken hastayı rahatlatmak için anksiyolitik (örn midazolam) verebilir. Bronkoskopi nazal ya da oral -tercihan bulantı refleksi ve sekresyonların daha az olması sebebiyle nazal yol- tercih edilir. Nazal pasajın kolaylaşması için topikal anestezi olarak %1'lik 5 mL lidokain jel uygulanabilir. %1'lik lidokain bronş ağacının topikal lokal anestezisi için uygun bir ajandır.

Epistaksis olabileceği öngörülüyorsa, fenilefrin veya oksimetazolin sprey veya topikal kokain kullanılabilir. Hastanın öğürme refleksi azaltmak için hipofarinksin anestezisinde 5 mL %2'lik lidokain gargara ya da aerosol şeklinde verilebilir. Vokal kord seviyesinde %1 lidokain 2 mL bölünmüş dozlarda hastanın öksürüğünü azaltmak için kullanılabilir. Hava yoluna geçilince bronşiyal ağaç boyunca %1 lidokain 2 mL bölünmüş dozlar halinde verilir. Topikal uygulamada transbronşiyal mukozadan hızla absorbe edildiği için

Tablo 2. Bronşiyal termoplastinin ertelenmesi gereken durumlar

Bronkoskopi öncesi herhangi birinin saptanması

- Bronkoskopi öncesi planlanan steroid tedavinin alınmamış olması
- Arteriyel oksijen saturasyonunun oda havasında $<$ %90 olması
- Son 48 saat içinde günde $>$ 4 puff kortikosteroid ilaç tedavisi gerektiren astım semptomlarında artış
- Son 14 gün içinde astım alevlenmesi veya sistemik steroid doz değişikliği yapılması.
- Aktif solunum yolu enfeksiyonu veya aktif allerjik sinüzit
- Klinik stabiliteyi bozan diğer herhangi bir neden
- Tedavi öncesi postbronkodilatatör FEV₁ $<$ %85

Bronkoskopi sırasında herhangi birinin saptanması

- Hava yollarında ödem ve inflamasyon
- Artmış ve/veya uzamış bronkokonstrüksiyon
- Önceki bronkoskopi seansında işlem yapılan hava yollarının iyileşmemiş görünümü
- Pürülan veya olağan dışı balgam veya mukus tıkaçı varlığı
- Artmış sekresyon, öksürük ve tortüöz anatomi nedeniyle hava yollarına erişilememesi
- Hekimin herhangi bir nedenle tedavinin sonlandırılması gerektiğini düşünmesi

anestezi için alışılmış toplam 600 mg veya 8.2 mg/kg dozu aşılmalıdır. Yan etkiler santral sinir sistemi stimülasyonuna bağlıdır. Baş dönmesi, huzursuzluk, kulak çınlaması konvülsiyon görülebilir, masif intoksikasyonunda ise hipotansiyon, bradikardi ve kardiyak arrest gelişebilir.

Bronşiyal termoplasti için bilinçli sedasyon uygulanabilir. Bunun için midazolam ve fentanil önerilmektedir. Midazolam kısa yarı-ömrüne sahip bir benzo-diazepindir ve kolay titre edilir. Genellikle ilk olarak, 1-2 mg yükleme dozu ardından gerektiğinde 0.5-1 mg artan dozlarla tedricen verilebilir. Maksimum 1-3 dakika içinde etki başlar yaklaşık 2 saat sürer. Midazolam antegrad amnezi, anksiyoliz yapar aynı zamanda antikonvülsan etkiye de sahiptir. Amaç spontan solunum devam ederken hastanın anksiyetesini gidermek ve konforlu işlem yapabilmektedir. Bronşiyal termoplasti sırasında midazolam için doz aralığı 2-10 mg (IV)'dir.

Fentanil de güçlü analjezik ve antitüsis özelliği olduğu için bronşiyal termoplastide etkili bir sedatif ajan olarak kullanılabilir. Yükleme dozu olarak 50-100 mg (IV) ile başlanır, gerektiğinde 25-50 mg (IV) olarak dozu tedricen artırılır. Etki 2-4 dakikada başlar ve 10-15 dakikada tepe etkisine ulaşır, 30 ila 60 dakika arasında değişen sürelerde devam eder. Bronşiyal termoplasti sırasında fentanil için doz aralığı 50-300 mg (IV)'dir.

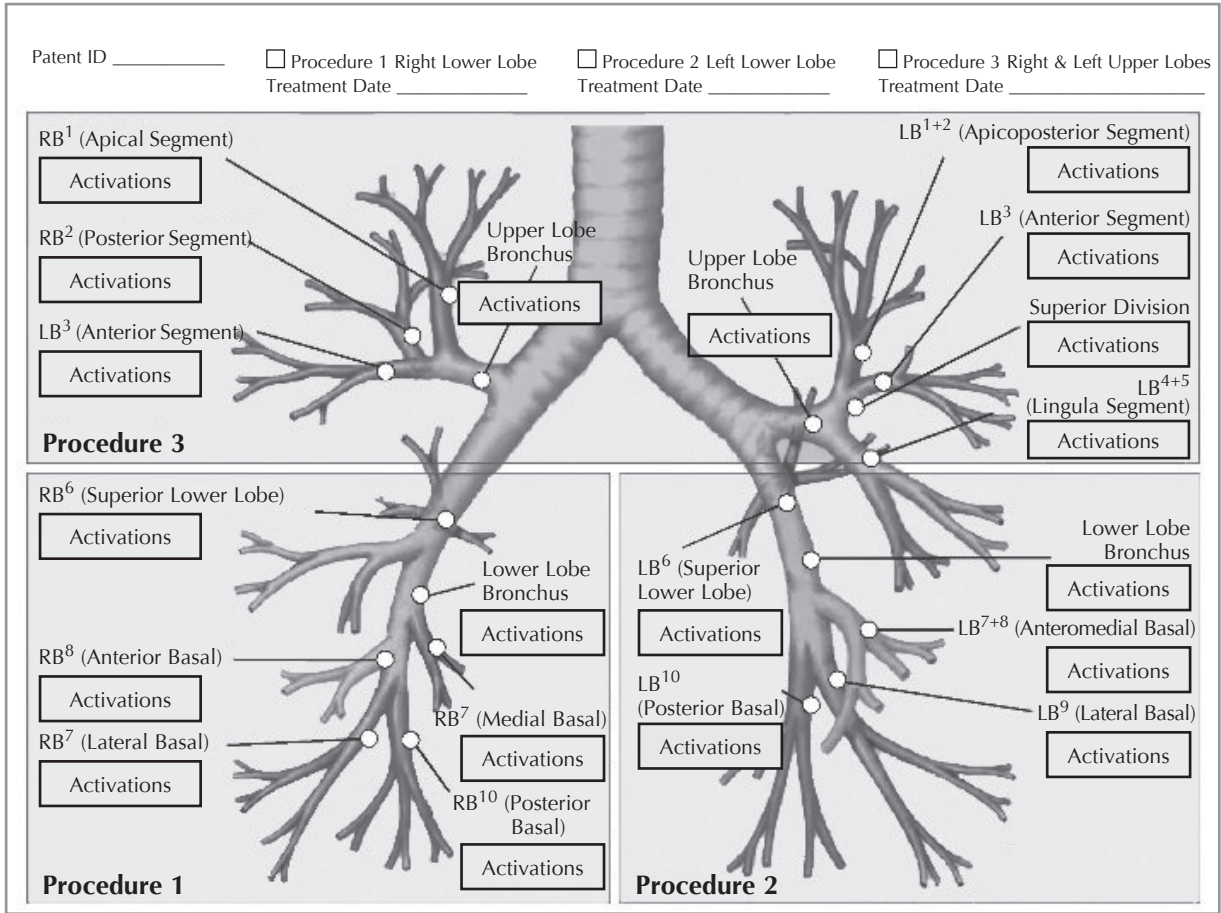
Benzodiazepin ve fentanil birlikte kullanıldığında yüksek dozlarda solunum depresyonu ve hipotansiyon gibi yan etkileri artırdığı için dikkatli olmak gerekir. Bunun yanında, daha düşük ağrı kesici/analjezik dozlarıyla daha etkili bir titrasyon yapılabilir. Fentanil ve midazolam birlikte kullanıldığı zaman düşük dozlarda sedasyon sağlanırken yan etkilerden de kaçınılan etkili sedasyon sağlanabilir. Daha kolay doz titrasyonu yapılır ve hızlı etki başlangıcı sağlanır. İşlemin diğer bronkoskopik işlemlere göre uzun sürdüğü düşünüldüğünde işlem esnasında da ek sedasyon dozuna ihtiyaç olabileceği göz önünde tutulmalıdır. Her iki ajan için etkilerini antagonize edecek antagonistlerinin (nalokson ve flumazenil) olması ek bir avantajdır.

Antiemetikler profilaktik olarak özellikle opioid kullanan hastalarda orta derecede sedasyon altında bronşiyal termoplasti yaparken kullanılabilir. Özellikle fentanil gibi ajanlar işlem sonrası hasta konforunu bozan ve geç düzelen bulantılara neden olabilir. Postoperatif bulantı öyküsü olan hastalarda özellikle profilaktik antiemetik kullanımı önerilir. Antiemetik eklenmesi hastaların konforunu artırır ve bulantıyı minimize ederek yapılacak işleme toleransı artırır.

BRONKOSKOPİK PROSEDÜR

Bronşiyal termoplasti bilinçli sedasyon altında ayakta fleksibl bronkopskopiyle yapılır. Ancak, prosedür birçok girişimsel bronkopskopi teknikleri ve rutin bronkopskopiyle kıyaslandığında daha uzun sürer ve teknik açıdan daha zordur (23,24). Hava yolları çapında ani değişikliklerin olduğu astımlı hastalara teknik olarak zor olan bu işlemi uygulayacak ekibin hem bronkopskopi hem de astım konusunda deneyim sahibi olması gereklidir. Bronşiyal termoplasti yapacak bronkopskopi ve kateter operatörünün uyumlu çalışması önemlidir. İşlem öncesi birlikte yapılacak manevralar için pratik yapılmalıdır. Bronşiyal termoplasti sağ orta lob hariç distalden proksimale doğru çapı 3 ve 10 mm arasındaki tüm ulaşılabilir bronşlara, bronkopskopik görüntüleme eşliğinde yapılır. Sistemik olarak işlemin yapılacağı hava yolları belirlenerek, hava yolu boyunca distalden proksimale ardışık olarak ve sırasıyla işlem uygulanır. İşlem bir saatten daha kısa süren üçer hafta arayla üç bronkopskopi seansı şeklinde gerçekleştirilir. İşlemin bu şekilde dizayn edilmesinin sebebi tek seansta yapılıncaya ortaya çıkabilecek astım alevlenme ve difüz hava yolu ödemi riskini azaltmaktır. İlk seansta sağ alt lob, 2. seansta sol alt lob ve 3. seansta her iki üst loba bronşiyal termoplasti uygulanır (5). Uzun ve göreceli olarak dar olan sağ orta lob bronşunda oluşabilecek stenozun orta lob sendromuna neden olabileceği çekincesiyle sağ orta loba bronşiyal termoplasti yapılmaz. İlk seans hastanın bronş ağacını haritalandırmak ve tedavi planlamak açısından önemlidir. Anatomik varyasyonlar, bronş ağacındaki kartilajenöz kabarıklıklar, pigmentasyonlar ve vaskülarizasyonlar mutlaka not edilmelidir. Bronşiyal termoplasti başarısı tedavi planlanmasının titizlikle yapılmasına bağlıdır. Rastgele yapılmış bronşiyal termoplasti işleminde bazı hava yolları birden fazla işleme tabi tutulurken bazıları atlanmış, bronşiyal termoplasti uygulanmamış olabilir. Bunun için tedavi planlama aşamasında ve her seansta yol gösterici olacak bronş haritasının takip edilmesi büyük önem taşımaktadır (Resim 3). Bronkopskopi distalden proksimale ya da görüş alanında sağdan sola doğru ilerlediği sistematik bir yaklaşımla oluşturulmalıdır.

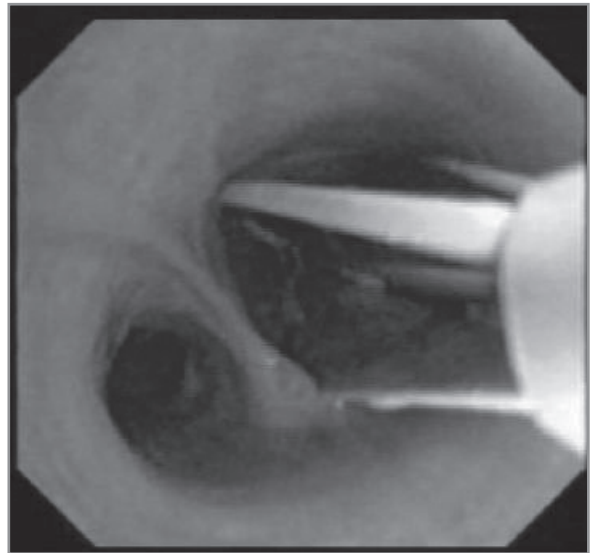
Tedavi planlanmasından sonra bronkopskop tedavi edilecek olan hava yolunun distaline yerleştirilir, Alair kateteri görsel olarak çalışma kanalından yerleştirilir ve ilerletilir. Dört elektrotlu basket hava yolu duvarıyla tam temas edecek şekilde genişletilir ve ayak pedalına 10 saniye radyofrekans enerjisi vermek için basılır. Elektrot teması yetersiz ise sistem alarm verir ve tedavi durdurulur. Elektrotların hava yollarına uygun teması mutlaka bronkopskopik olarak



Resim 3. Tedavi planlama aşamasında ve her seansta yol gösterici olacak bronş haritası.

görülmektedir (Resim 4). Basket elektrot genişletilirken kontrol kolu distal hava yollarına hasar vermeyecek şekilde nazikçe sıkılır ve hava yollarına temas ettirilir. Kateter aktivasyonu bittikten sonra kol gevşetilir, elektrotlar kapanarak hava yollarından ayrılır ve kateter 5 mm proksimale çekilir. Tüm seans boyunca işlem tekrarlanır. Bronşiyal termoplasti yapılan bronşlar mutlaka hava yolu haritasında işaretlenir. İşlem sırasında hava yollarında mukus birikebilir ve bronkoskopun görüş alanı bozulabilir. Görüş alanı bozulduğunda elektrot kapatılır kateter dışarı alınır ve bu alandan yıkama ve aspirasyon işlemi yapılır. Elektrotun ucu da steril salinle silinir. Gerekli görülürse topikal anestezi verilerek işleme devam edilir. İşlem sırasında önemsiz, kendini sınırlayan kanamalar da görülebilir. Deneyimli bir ekiple işlem yaklaşık 45 dakika sürer.

İkinci ve üçüncü seanslara başlamadan önce tedavi edilmiş bölümler bronkoskopiyle görüntülenmeli, mukus tıkaçı, infeksiyon açısından değerlendirilmeli



Resim 4. Elektrotların hava yollarına uygun temasının bronkoskopik olarak görülerek teyit edilmesi.

ve iyileşme olduğundan emin olunduktan sonra tedaviye başlanmalıdır. İyileşmenin olmadığı gözlenirse seans ertelenmelidir. Seansın ertelenmesi gereken durumlar Tablo 2’de belirtilmektedir.

İŞLEM SONRASI HASTA TAKİBİ

İşlem sonrası hasta dikkatle takip edilmelidir. Hasta stabil duruma geldiğinde yani yeterli akciğer fonksiyonları, mental durumu ve oral alımı başladığında taburculuğu planlanmalıdır. Hastane yatışı gerektirecek durumlar nadiren gelişir. İşlem sonrası takip edilmesi gereken parametreler; öğürme refleksi, vital bulgular, solunum sesleri ve FEV₁ değeridir. İşlem sonrası takip önerileri Tablo 3’te detaylıca anlatılmaktadır.

Her bronkoskopik işlemde olabileceği gibi, bronşiyal termoplasti sonrası dönemde nefes darlığı, hırıltı, öksürük, göğüste rahatsızlık hissi, gece uyanma ve produktif öksürük gibi semptomlarda artış olabilir (5-7). Bu belirtiler genellikle bronkoskopinin yapıldığı bir hafta içinde izlenir ve tedaviyle yedi günde çoğunlukla düzelir (7). Bu yüzden, hastanın bronkoskopi sonrası 24 saat, 48 saat ve 7. günde değerlendirilmesi şarttır. Aynı zamanda astım hastalarında bronkoskopi ve bronşiyal termoplastiye yanıt olarak aşırı mukus üretimi görülebilir. Genellikle öksürükle mukusun temizlenmesi beklenir fakat mukus tıkaçı şüphesi varsa göğüs grafisi istenmelidir. Tanı kesinleşirse fizyoterapi ve/veya terapötik bronkoskopi yapılabilir. Diğer sık görünen yan etkileri üst solunum yolu infeksiyonu, baş ağrısı ve dispepsidir. Bildirilmiş infeksiyon nadir olmakla birlikte bronş epitelinde

hasar olduğunu varsayarak antibiyotik öneren bazı yaklaşımlar da mevcuttur.

SONUÇ

Bronşiyal termoplasti, orta ve ağır astımlı hastalar için hava yolu duvarına radyofrekans enerjisi kullanılarak kontrollü şekilde termal enerji uygulayan nonfarmakolojik tedavi seçeneğidir. Preklinik çalışmalarda hava yollarındaki düz kas kütlelerini azalttığı, metakoline hava yolu cevabında uzun süreli azalma yaptığı gösterilmiştir. Randomize kontrollü klinik çalışmalarda bronşiyal termoplasti yapılan orta ve ağır astımlı hastalarda yaşam kalitesinde düzelme, şiddetli alevlenme ve acil başvurularında önemli azalmalar tespit edilmiştir. Astım semptomlarında kısa süreli geçici kötüleşme tespit edilmiş olsa da beş yıla kadar süren uzun dönem takipleri klinik özellikler, spirometre ve bilgisayarlı tomografi baz alınarak incelendiğinde geç dönem hiçbir komplikasyona rastlanmamıştır. İşlem bronkoskopik girişimsel deneyim ve sistematik yaklaşım gerektirir. Uygun hasta seçimi, işlem boyunca dikkatli yaklaşım, işlem sonrası yakın hasta takibi bronşiyal termoplastinin güvenle uygulanmasını ve iyi sonuçlar alınmasını sağlayacaktır.

Sonuç olarak, bronşiyal termoplasti medikal tedaviyle kontrol altına alınamayan orta ve ağır astımlı hastaların tedavisinde umut verici bir tedavi yaklaşımıdır.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Bildirilmemiştir.

Tablo 3. İşlem sonrası takip önerileri

- Her prosedür sonrası 2-4 saat monitörizasyon ve izlem yapılmalı
- Taburcu olmadan önce spirometrinin, solunum seslerinin ve vital bulguların (kalp hızı, kan basıncı, solunum hızı ve pulse oksimetre) değerlendirilmeli.
- Öğürme refleksinin ve sıvı alımının olduğunun doğrulanmalı.
- Postbronkodilatatör FEV₁ tedavi öncesi değerinin %80 olması ve hastanın kendini iyi hissetmesi halinde taburculuk planlanmalı.
- Her bronkoskopi seansı sonrası profilaktik prednison ve eşdeğeri kullanımının sağlanmalı.
- İşlem sonrası durumun değerlendirilmesi için 24,48 saat ve 7. gün hastanın değerlendirilmeli.
- FEV₁’in değerlendirilmesi ve sonraki prosedürün uygun olarak planlanması için 2. ve 3. hafta poliklinik kontrolü planlanmalı.
- İyileşme sürecinde uzun vadeli takibi için kontrollere çağrılmalı.

KAYNAKLAR

1. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J* 2014;43:343-73. PubMed PMID: 24337046. Epub 2013/12/18. eng.
2. Holgate ST, Chuchalin AG, Hebert J, Lotvall J, Persson GB, Chung KF, et al. Efficacy and safety of a recombinant anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab) in severe allergic asthma. *Clinical and experimental allergy: journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2004;34:632-8. PubMed PMID: 15080818. Epub 2004/04/15. eng.
3. Nair P, Pizzichini MM, Kjarsgaard M, Inman MD, Efthimiadis A, Pizzichini E, et al. Mepolizumab for prednisone-dependent asthma with sputum eosinophilia. *New England J Med* 2009;360:985-93. PubMed PMID: 19264687. Epub 2009/03/07. eng.
4. Wenzel SE, Barnes PJ, Bleecker ER, Bousquet J, Busse W, Dahlen SE, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of tumor necrosis factor-alpha blockade in severe persistent asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:549-58. PubMed PMID: 19136369. Epub 2009/01/13. eng.
5. Thomson NC, Bicknell S, Chaudhuri R. Bronchial thermoplasty for severe asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012;12:241-8. PubMed PMID: 22475996. Epub 2012/04/06. eng.
6. James AL, Elliot JG, Jones RL, Carroll ML, Mauad T, Bai TR, et al. Airway smooth muscle hypertrophy and hyperplasia in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185(10):1058-64. PubMed PMID: 22403800. Epub 2012/03/10. eng.
7. Gounni AS, Wellemans V, Yang J, Bellesort F, Kassiri K, Gangloff S, et al. Human airway smooth muscle cells express the high affinity receptor for IgE (Fc epsilon RI): a critical role of Fc epsilon RI in human airway smooth muscle cell function. *J Immunol (Baltimore, Md : 1950)* 2005;175(4):2613-21. PubMed PMID: 16081836. Epub 2005/08/06. eng.
8. Hakonarson H, Carter C, Kim C, Grunstein MM. Altered expression and action of the low-affinity IgE receptor FcepsilonRII (CD23) in asthmatic airway smooth muscle. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104(3 Pt 1):575-84. PubMed PMID: 10482830. Epub 1999/09/14. eng.
9. Howarth PH, Knox AJ, Amrani Y, Tliba O, Panettieri RA, Jr., Johnson M. Synthetic responses in airway smooth muscle. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114(2 Suppl):S32-50. PubMed PMID: 15309017. Epub 2004/08/17. eng.
10. Johnson SR, Knox AJ. Synthetic functions of airway smooth muscle in asthma. *Trends Pharmacological Sciences* 1997;18:288-92. PubMed PMID: 9277132. Epub 1997/08/01. eng.
11. Sukkar MB, Stanley AJ, Blake AE, Hodgkin PD, Johnson PR, Armour CL, et al. 'Proliferative' and 'synthetic' airway smooth muscle cells are overlapping populations. *Immunol Cell Biology* 2004;82:471-8. PubMed PMID: 15479432. Epub 2004/10/14. eng.
12. Janssen LJ. Asthma therapy: how far have we come, why did we fail and where should we go next? *Eur Respir J* 2009;33:11-20. PubMed PMID: 19118224. Epub 2009/01/02. eng.
13. Ambrogi MC, Fanucchi O, Lencioni R, Cioni R, Mussi A. Pulmonary radiofrequency ablation in a single lung patient. *Thorax* 2006;61:828-9. PubMed PMID: 16936239. Pubmed Central PMCID: Pmc2117088. Epub 2006/08/29. eng.
14. Benussi S, Cini R, Gaynor SL, Alfieri O, Calafiore AM. Bipolar radiofrequency maze procedure through a trans-septal approach. *Annals Thoracic Surgery* 2010;90:1025-7. PubMed PMID: 20732547. Epub 2010/08/25. eng.
15. Danek CJ, Lombard CM, Dungworth DL, Cox PG, Miller JD, Biggs MJ, et al. Reduction in airway hyperresponsiveness to methacholine by the application of RF energy in dogs. *J Applied Physiology (Bethesda, Md : 1985)*. 2004;97:1946-53. PubMed PMID: 15258133. Epub 2004/07/20. eng.
16. Dyrda P, Tazzeo T, DoHarris L, Nilius B, Roman HN, Lauzon AM, et al. Acute response of airway muscle to extreme temperature includes disruption of actin-myosin interaction. *Am Respiratory Cell and Molecular Biology* 2011;44:213-21. PubMed PMID: 20395634. Epub 2010/04/17. eng.
17. Jesudason EC. Airway smooth muscle: an architect of the lung? *Thorax* 2009;64:541-5. PubMed PMID: 19478122. Epub 2009/05/30 eng.
18. Miller JD, Cox G, Vincic L, Lombard CM, Loomas BE, Danek CJ. A prospective feasibility study of bronchial thermoplasty in the human airway. *Chest* 2005;127:1999-2006. PubMed PMID: 15947312. Epub 2005/06/11. eng.
19. Cox G, Miller JD, McWilliams A, Fitzgerald JM, Lam S. Bronchial thermoplasty for asthma. *American J Respir Crit Care Med* 2006;173:965-9. PubMed PMID: 16456145. Epub 2006/02/04. eng.
20. Castro M, Rubin AS, Laviolette M, Fiterman J, De Andrade Lima M, Shah PL, et al. Effectiveness and safety of bronchial thermoplasty in the treatment of severe asthma: a multicenter, randomized, double-blind, sham-controlled clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:116-24. PubMed PMID: 19815809. Pubmed Central PMCID: Pmc3269231. Epub 2009/10/10. eng.
21. Cox G, Thomson NC, Rubin AS, Niven RM, Corris PA, Siersted HC, et al. Asthma control during the year after bronchial thermoplasty. *New England J Med* 2007;356:1327-37. PubMed PMID: 17392302. Epub 2007/03/30. eng.

22. Pavord ID, Cox G, Thomson NC, Rubin AS, Corris PA, Niven RM, et al. Safety and efficacy of bronchial thermoplasty in symptomatic, severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:1185-91. PubMed PMID: 17901415. Epub 2007/09/29. eng.
23. Duhamel DR, Hales JB. Bronchial thermoplasty: a novel therapeutic approach to severe asthma. *Journal of visualized experiments: JoVE* 2010 (45). PubMed PMID: 21189463. Pubmed Central PMCID: PMC3159594. Epub 2010/12/30. eng.
24. Mayse ML, Laviolette M, Rubin AS, Lampron N, Simoff M, Duhamel D, et al. Clinical pearls for bronchial thermoplasty. *J Bronchol* 2007;14:115-23.
25. Boston Scientific. Alair Bronchial Thermoplasty System. www.btforasthma.com Date last accessed: November 26, 2013.