

# KOAH TEDAVİSİNDE UYGULANAN DİĞER HACİM KÜÇÜLTÜCÜ İŞLEMLER

## OTHER VOLUME REDUCING PROCEDURES IN COPD TREATMENT

### Bayram Metin

Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, Yozgat, Türkiye

e-mail: drbaymet@hotmail.com

DOI: 10.5578/tcb.2017.021

### Özet

Biz burada amfizem tedavisinde diğer nadir kullanılan hacim küçültücü tedavi yöntemleri üzerinde duracağız. Bu diğer tedavi yöntemleri kısaca;

- Bronkoskopik termal buhar ablasyonu,
- Biyolojik akciğer hacim küçültme,
- Hava yolu by-pass sistemi,
- Tıkaçlardan oluşmaktadır.

**Anahtar kelimeler:** Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), hacim küçültme, bronkoskopi

### Abstract

Here, we will focus on other methods of volume reduction which are rarely used in the treatment of emphysema. These other treatment methods briefly;

- Bronchoscopic thermal steam ablation,
- Biological lung volume reduction,
- Airway by-pass system,
- Plugs.

It consists of.

**Keywords:** Chronic obstructive pulmonary disease (COPD), volume reduction, bronchoscopy

Amfizem hastalarında bronkodilatör ve antiinflamatuvar ajanlardan oluşan geleneksel medikal tedavi yöntemlerinin etkinliği sınırlıdır. Bu durumda uygulanan hacim küçültücü cerrahinin, ventilasyonu ve perfüzyonu düşük fonksiyon görmeyen akciğer alanlarının rezeksiyonu sayesinde amfizem hastalarındaki ana patoloji olan hiperenflasyona çözüm getirerek, akciğerin fonksiyonel değerlerini, egzersiz kapasitesini ve yaşam kalitesini belirgin düzeyde düzelttiği gösterilmiştir (1-4). Özellikle üst lobda amfizemi olan hastalarda volüm küçültücü cerrahi ile amfizemli üst lobların %25-30'luk bir alanının çıkarılması sonucunda hastaların egzersiz kapasitelerinde ve yaşam kalitesinde belirgin düzelme elde edildiği bilinmektedir. Fakat FEV<sub>1</sub> değerleri %20'nin altında olan ve difüzyon kapasitesi %20'nin altında olan hastalar yüksek cerrahi risk nedeniyle opere edilememektedir (5). Volüm küçültücü cerrahinin amfizem hastalarındaki etkinliğinden esinlenilerek cerrahinin morbiditesinden kaçınmak ve inoperabl hastalara da faydalı olmak amacıyla son yıllarda bron-

koskopik volüm küçültme yöntemler gündeme gelmeye başlamıştır. Bunlardan endobronşiyal valfler ve tıkaçlar bronşiyal blokaj yapan reversibl tekniklerdir. Akciğer volüm küçültücü koiller (teller), blokaj yapmayan tekniklerdir. Bronkoskopik termal buhar ablasyonu (BTVA) ve biyolojik akciğer volüm küçültülme yöntemleri ve homojen hastalıkta kullanılan; hava yolu by-pass sistemi gibi metodlar ise blokaj yapmayan irreversibl tekniklerdir (6). Biz burada valfler ve koiller hariçindeki diğer hacim küçültücü yöntemlerden söz edeceğiz.

### Bronkoskopik Termal Buhar Ablasyonu

Bronkoskopik termal buhar ablasyonunda uygulanan termal buharın ısı ve uygulama süresine bağlı olarak dokuda akut hasar ve hücre ölümü ortaya çıkar. Doku hasarı sonucu akciğer dokusunda fibroblastların aktivasyonu kollajen birikimi başlar ve neticede fibrozis gelişir. Gelişen fibrozise bağlı olarak hedeflenen segmentte atelektazi ve hacimde küçülme gerçekleştirilmiş olur. Bu yöntemin en

önemli avantajı kollateral dolaşımdan bağımsız olarak etki gösterebilmesidir (7-8).

Termal buhar ablasyon sistemi bir adet multi kullanımlı termal buhar üreten jeneratör ve hedef lobar segmente ısıtılmış su buharını ileten tek kullanımlık kateter sisteminden oluşmaktadır. Buhar jeneratörünün üzerinde verilen buharın basıncı ve akım hızını kontrol eden elektronik kontrol bölümü mevcuttur. Yeniden kullanılabilir olmayan kateter 2 mm'lik fleksibl şafta sahiptir ve kateterin distalinde bir adet oklüzyon balonu mevcuttur.

Sistemin prelinik çalışmaları papain ile amfizem modeli oluşturulan hayvanlarda denenmiş ve termal buhar doz ayarlaması 71 hayvanlık bir seride gerçekleştirilmiştir (8). Kar-zarar temelinde insan çalışmalarında akciğer dokusu için tek taraflı 5 kalori/gram konservatif doz olarak belirlenmiştir. Dansite ve volüm analizi yapan toraks bilgisayarlı tomografi (BT)'den yararlanılarak hedeflenen her bir segmentin doku ağırlığı belirlenir ve buhar jeneratörü ile korelasyon kurularak hedef zon için gereken tedavi süresi belirlenir. İşlem genel anestezi altında tek lümenli entübasyon tüpü içerisinde veya laringeal maske içerisinde fiberoptik bronkoskopu ilerleterek gerçekleştirilebilir. İşlem biri fiberoptik bronkoskopu kontrol eden, bir diğeri de bronkoskop lümeni içerisinde kateteri ilerleterek termal buhar ablasyonu jeneratörünü kontrol eden en az iki operatör tarafından gerçekleştirilir. Termal buhar kateteri hedeflenen segment hava yolu içine yerleştirilir ve oklüzyon balonu şişirilerek segment bronşu oklüde edilir. Daha sonra kateterin proksimal sistemi buhar jeneratörüne adapte edilerek kateterin lümeni içinden hedef alana istenilen ölçüde termal buhar vermeye başlanır. Bir segment tedavi edildikten sonra başka bir segmenti tedaviye geçmek için 5 dakika beklenir. Bütün hastalara postoperatif profilaktik antibiyotik, inhale bronkodilatör, arteriyel oksijen saturasyonunu koruyacak kadar oksijen desteği vermek gerekir (7-9).

Bu işlem sonrasında fibrozisin oturma süreci ortalama 3-6 ay olduğu için işlemin fonksiyonel etkinliğini tam olarak gözlemlemek için azami 6 ay kadar beklemek gerekir. Snell ve arkadaşları Toraks BT'de hedef lobda ancak 6 ay sonunda %16'lık bir azalma elde etmişler ve aynı taraf tedavi edilmeden sağlam loblarda %24 oranında ventilasyonda bir artış sağlandığını belirtmişlerdir (8).

Bronşiyal termal buhar ablasyon uygulamasıyla ilgili yapılan literatür taramasında; Herth ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada işlem sonrası etkinliği değerlendirmek için akciğer grafisinde hedef akciğer dokusunda lokalize enflamatuvar yanıtın bir göstergesi olarak opasite alanları gösterilmiş. En sık görülen yan etki olarak kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) alevlenmesiyle eşlik eden pnömoni ve hemoptizi bildirilmiş. Hastaların FEV<sub>1</sub> değerinde %13.4 oranında bir artış, vital kapasite (VK)'lerinde %6.3 ve rezidüel volüm (RV)'lerinde %7.9 oranında bir azalma elde edilmiştir (10). Bugüne kadar en geniş klinik çalışma olan Snell ve arkadaşlarının 44 hastadan oluşan serilerinde ağırlıklı olarak

üst lobda heterojen amfizemi olan olgularda termal buhar ablasyon tedavisi uygulanmış. Altı ay sonra yapılan fonksiyonel ve yaşam kalitesi anketi değerlendirmelerinde FEV<sub>1</sub> değerinde %17'lik bir artış, hedeflenen lobda %48 oranında bir küçülme ve mRC dispne skoru, altı dakika yürüme testi (6DYT) ve SGRQ anketlerinde anlamlı düzelme elde ettiklerini belirtmişlerdir. Onların çalışmasında da en sık karşılaşılan komplikasyon; bakteriyel pnömoni, KOAH alevlenmeleri olarak belirtilmiştir (11).

### Biyolojik Akciğer Hacim Küçültme

Biyolojik akciğer hacim küçültme sistemleri, ileri evre amfizem hastalarını tedavi etmek üzere geliştirilmiş yeni bir tedavi yöntemidir. 1995 yılında bu tedavinin prototip çalışması olarak değerlendirilebilecek bir çalışmada, dev bülleri olan ve kötü fonksiyonel kapasiteye sahip beş hastaya torakoskopik yolla bül içerisine fibrin glue uygulanarak büllerin hacmi küçültülmüştür. Çalışma neticesinde FEV<sub>1</sub> ve maksimal istemli ventilasyon testinde anlamlı düzelme elde edilmiştir (12). Bu yöntemin temelinden yararlanılarak daha sonra endoskopik yolla uygulanan biyolojik akciğer hacim küçültme yöntemi olan fibrin karışımına chondroitin sulfat ve poly-L-lysine eklenen BioLVR olarak isimlendirilen yöntem geliştirilmiştir. Bu sistemde fibrin ve trombin solüsyon karışımı ile oluşturulan hidrojel dolgu macunları alveoller ve bronşiyoller arasındaki kanalları tıkamaktadır ve bu sayede kollateral ventilasyonu ortadan kaldırarak ateletaziyi sağlamaktadır. Tamamen kollateral ventilasyondan bağımsız bir çalışma prensibine sahiptir (13,14). Hasta sedatize edildikten sonra fleksibl bronkoskop amfizematöz alana doğru ilerletilir ve kama pozisyonuna getirilir. Tedavi edilecek segmental bronş bronkoskopa tamamen kapatılır. Bronkoskopun distalindeki segmental hava yollarını kollabe etmek için bronkoskopun aspirasyon kanalından aspirasyon yapılır (7,14). Daha sonra bronkoskopun çalışma lümeninden 10 mL Porcine Trypsin primer solüsyonu sürfaktanı deaktive etmek ve epitelyal hücrelerin dekolmanını teşvik etmek amacıyla verilir. İki dakika sonra primer solüsyonu aspire edilir ve daha sonra 10 mL hücre kültürü ortamı kalan primer solüsyonunu yıkamak amacıyla kullanılır. Daha sonra çift lümenli çalışma kateteri bronkoskopun çalışma kanalı içinden ilerleterek bronkoskopun ucundan 2 cm daha distale çıkartılır. Fibrinojen karışımı ve trombin karışımı bu çift lümenli kateter içinden özel çift lümenli enjektörü aracılığıyla enjekte edilir. Fibrin ve trombin kateterden çıktıktan sonra karışır ve daha sonra kateterden 60 mL hava verilerek solüsyonların daha distale gitmesi sağlanır. Sıvı komponentin hidrojel polimerizasyonu tamamlanmadan önce uygulandığı bölgedeki tüm alveoller doldurdukları için kollateral ventilasyon bloke olmuş olur ve ateletazi gerçekleşir. Son zamanlarda bu ilk jenerasyon biyolojik maddelerin yerini subsegmental bronşlara yerleştirilen sentetik polimerik köpükler almış durumdadır. (Aeris Theurapeutics, Woburn, Mars, USA). Akıcı özellikteki bu köpük distal hava yollarına akar ve hava yollarını kapatan yapışkan özelliğiyle ateletaziye yol açar (7,15).

Criner ve arkadaşları 3 farklı merkezde toplam 50 hasta üzerinde yüksek doz (YD) (20 mL) ve düşük doz (DD) (10 mL) hidrojelinden oluşan biyolojik akciğer volüm küçültme işlemlerini uygulamışlar ve güvenlik ve etkinlik analizi sonuçlarını karşılaştırmışlar. Her iki grupta da işleme bağlı ölüm ile karşılaşmamış. DD grubunda iki hastada postoperatif pnömoni, bir hastada göğüs ağrısı gelişmiş. YD grubunda bir hastada işleme alakasız derin venöz tromboz ve pulmoner embolizm gelişmiş. Komplikasyon gelişen her iki gruptaki tüm hastalar medikal tedaviyle düzeltilmiş. Bu çalışmanın neticesinde hem DD hem de YD grubunda 12. haftada rezidüel volüm/total akciğer kapasitesi (RV/TAK)'nde azalma gözlenmiş (DD -%6.4 ve YD -%5.5). Üç ay sonra FEV<sub>1</sub>'de DD grubunda + %9.9 ve YD grubunda + %17.7 iyileşme gözlenmiş. Aynı zamanda fonksiyonel vital kapasite (FVK)'de (DD grupta + %9.8 YD grupta + %11.9) ve altı dakika yürüme testinde (6DYT), (DD grubunda +%38.6 ve YD grubunda +%6.4) anlamlı iyileşme gözlenmiş. Tedaviden altı ay sonra RV, RV/TAK ve FVK değerlerinde DD grubunda başlangıç değerlerine göre anlamlı fark gözlenmezken, YD grubunda başlangıç değerlerine göre olumlu yönde anlamlı olarak fark elde edilmiş. Çalışmanın neticesinde YD grubunda DD grubuna göre daha anlamlı düzelme elde edildiği belirtilmiştir (16).

Herth ve arkadaşları çok merkezli yaptıkları çalışmada, ileri heterojen amfizemli 25 hastada sentetik polimer dolgu macunları kullanarak biyolojik volüm küçültme işlemi yapmışlar. Başlangıçta 2-4 segmente polimer dolgu macunu uygulamışlar. İlk tedaviden 12 hafta sonra altı segmente daha tedavi tekrarı uygulamışlar. Operasyon esnasında veya operasyondan hemen sonra ciddi bir komplikasyon ve ölüme karşılaşmamış. İlk tedaviden 24 hafta sonra FEV<sub>1</sub>'de %10.0, FVK'de %15.8 ve altı dakika yürüme testinde 24.6 m artış elde edilirken, RV/TAK'da %4.7 azalma elde edilmiş. Fakat sadece FVK'deki düzelme istatistiksel olarak anlamlı bulunurken diğer değişikliklerin hiçbiri de anlamlı bulunmamış (15).

### Hava Yolu By-pass Sistemi

Hava yolu by-pass (Bronchus Technologies Inc. Mountain View CA) tekniği, ilerlemiş homojen amfizemi olan hastalarda akciğer fonksiyonlarını ve nefes darlığını azaltmak amacıyla tasarlanmış ve 2000'li yılların başından itibaren ex vivo ve in vivo çalışmalarla başlanan insan çalışmalarından sonra birkaç çalışma yayınlanmış ve sonraki yıllarda çok fazla kullanılmayan bir bronkoskopik bir girişim halini almış bir metodur (7,17,18). Bu sistemde amfizemli akciğer parankimi ile doğal hava yolları arasında amfizemli akciğerden hava yoluna ekstra hava geçişi sağlayan by-pass yolları oluşturulmaktadır. Bu yeni by-pass yolları amfizemli akciğerdeki hapsolmuş havanın kollabe olan küçük hava yollarını kullanmadan bronşiyal sisteme ulaşabilmesini sağlamaktadır. Bronş duvarında her bir pasaj açıldıktan sonra buraya kapanmayan stent yerleştirilmekte ve pasajı desteklenmektedir. Amfizemli akciğer alanındaki hapsolan havanın volümünün azaltılması,

inspiratuvar kasların gücünü arttırarak solunumu rahatlatmakta, akciğer fonksiyonlarında ve yaşam kalitesinde artış sağlamaktadır (19).

Hava yolu by-pass tekniğinde bir adet doppler probu, bronşiyal duvarı delmek için kullanılan 25 gauge'luk balonlu transbronşiyal iğne seti, ilaçlı stentler ve tüm bu kateterlerin uygulamasında kullanılan en az 2 mm'lik bir çalışma kanalı olan bronkoskop gereklidir. En az 2 mm'lik bir çalışma kanalı olan bir bronkoskopun çalışma kanalından çıkarılan fleksibl doppler probu ile işlemin yapılacağı hava yolu taranarak vasküler yapılar ortaya konulur ve vasküler yapılardan uzak bir alan seçilir. Daha sonra transbronşiyal balonlu iğne setiyle hava yolu delinir. Daha sonra iğne yeni oluşturulan delikten çekilerek kateter deliğin içine ilerletilir ve deliği genişletmek için dilate edici balon şişirilir. Yeni oluşturulan kanal çevresi doppler probu ile yeniden taranır ve çevresinde kan damarlarının bulunup bulunmadığı bir kez daha teyit edilir. Daha sonra pasajın tıkanmasını engellemek amacıyla paslanmaz çelik ve silikondan yapılarak paklitaksele batırılmış ilaçlı stent taşıyıcı kateter yardımıyla yeni açılan kanala uygun pozisyonda yerleştirilir ve taşıyıcı kateterdeki balon şişirilerek stent açılır. Stent açıldığı zaman iç çapı 3.3 mm, dış çapı 5.5 mm, uzunluğu 2 mm olur (6,7,21).

İlk olarak 2003 yılında Lausberg ve arkadaşları amfizematöz akciğer parankimi ile hava yolları arasında 12 insan akciğeri üzerinde ex vivo çalışma yapmışlar. Başlangıçta 245 mL olan akciğer volümlerinin, 3 adet pasaj sağlanan akciğerde 447 mL'ye çıktığı, 5 adet pasaj sağlanan akciğerde 666 mL'ye çıktığı gösterilmiş (20). Daha sonra yine 2003 yılında Rendina ve arkadaşları hava yolu by-pass metodu ile ilgili ilk in vivo çalışmalarını yapmışlar. Çalışmayı akciğer kanseri nedeniyle lobektomi yapılan 10 hastada ve amfizem nedeniyle transplantasyon yapılan 5 hasta üzerinde torakotomiden hemen sonra, rezeksiyondan hemen önce yapılmış. İşlemden önce torakotomi ile eksplore edilen hastalarda çift lümenli entübyasyon tüpü içinden geçirilen bronkoskopa gerçekleştirilmiş. Bronkoskopun çalışma kanalından geçirilen bir adet doppler probu ile peribronşiyal vasküler görüntülenmeye çalışılmış ve by-pass kateterinin geçirileceği bronş duvarı lokalizasyonu belirlenmiş. Bu şekilde lobektomi yapılan 10 hastada toplam 29 tane by-pass prosedürü uygulanırken, transplantasyon yapılan 5 hastada toplam 18 adet by-pass prosedürü uygulanmış. Çalışma esnasında lobektomi yapılan iki olguda kanama görülürken, transplantasyon yapılan hiçbir olguda kanamayla karşılaşmamış (18).

Cardoso ve arkadaşlarının 2007 yılında yayınlanan 35 olguluk çok merkezli çalışmalarında toraks BT taramasında bilateral amfizemi olan, bronkodilatör tedavi sonrası RV %220'in üzerinde ve total akciğer kapasitesi %133'ten fazla olan, FEV<sub>1</sub> değeri %40'ın veya 1 L'nin altında olan, mMRC dispne skoru 2'den fazla olan hastalara hava yolu by-pass sistemi uygulanmış. Pulmoner arter basıncı > 45 mmHg, 6DYT'de 140 m'den fazla yürüyen, daha öncesinde pulmo-

ner rezeksiyon geçiren, anjina ile birlikte koroner arter hastalığı olan ve son altı ayda miyokard infarktüsü veya felç öyküsü olan, malignitesi olan, insüline dirençli diyabeti olan, dev bülü olan, koagülasyon bozukluğu olan, günlük 20 mg'dan fazla steroid ihtiyacı olan, bronşektazi ve respiratuvar dirençli aktif enfeksiyonu olan hastalara direk işlem uygulanmamış. Bu hastalar 6-10 hafta süren 16-20 seanslık pulmoner rehabilitasyonundan sonra işleme alınmışlar. Orta lob haricindeki diğer loblara toplamda 264 stent takılmış (minimum 2, maksimum 12). Prosedür sonrası 30, 60, 90, 135 ve 180. günlerde hastaların RV, TAK, FVK, FEV<sub>1</sub> değerleri ölçülerek mMRC, 6DYT, St. George (SGRQ) yaşam kalitesi anketleri ölçülerek kaydedilmiş. İşlemden sonraki birinci ayda RV'de anlamlı azalma (-%12.4) ve FEV<sub>1</sub>'de (+ %7.3), vital kapasitede (+ %17.2) ve 6 DYT'de (+ %37.2) iyileşme gözlenmiştir. Altıncı ayda sadece RV ve dispne indeksindeki değişikliklerin istatistiksel olarak anlamlı kaldığı ve fonksiyonel parametrelerin bazal değerlerine geri dönmeye meyilli olduğu gözlenmiştir. Erken dönemde karşılaşılan komplikasyonlar; 1 olguda intraoperatif hava yolunda kanama, 2 olguda pnömomediastinum, 2 olguda KOAH alevlenmesi, 5 olguda respiratuvar enfeksiyon ve bir olguda işlemle alakalı olmadığı düşünülen bağırsak obstrüksiyonu bildirilmiştir. Geç dönem komplikasyonları arasında ise en sık 14 hastada KAOH alevlenmeleri ve 5 olguda respiratuvar enfeksiyon bildirilmiştir (21).

Shah ve arkadaşlarının 2011 yılında yayınladıkları, çift-kör, sham-kontrollü çalışmada amfizemli ve ciddi aşırı hava yolu by-pass tedavisi uygularken, 107 hasta kontrol grubu olarak sham grubuna dahil edilmiştir. İşlemden sonra çalışma grubunda hemen iyileşme gözlenmiştir, ancak altı ay sonra çalışma grubu ile kontrol grubu arasında fark gözlenmemiş. Çalışma neticesinde yazarlar hava yolu by-pass yönteminin ciddi homojen amfizemli hastalarda uzun vadede fayda sağlayamadığı sonucuna varmışlar (22). Bu son çalışmadan sonra işlem terk edilmiştir ve şimdilerde hava yolu by-pass'ı ile ilgili literatür taramasında klinik bir çalışmaya rastlanılmamaktadır.

### Tıkaçlar

İlk kez Watanabe tarafından tasarlanan "watanabe tıkaçlar" silikondan yapılmış, koni şekilli ve bronş duvarına tutunmak için yanlarda çıkıntıları olan bir alettir. Watanabe tıkaçların 5, 6 ve 7 mm ölçülerinde üç farklı boyutu vardır. Klinik pratikte silikon tıkaçlarla bronşiyal oklüzyon hakkında ilk rapor 1991 yılında yayınlanmış ve daha sonrasında inatçı pnömotoraks ve pulmoner fistül olgularında da denenmiştir. Watanabe tıkaç daha sonrasında 40 tanesi dirençli pnömotoraks, 12 tanesi bronşiyal fistül ile piyotoraks, 7 tanesi pulmoner fistül, 3 tanesi diğer organlarla bronş arasında fistül, 1 tane bronşiyal fistül olgusu olmak üzere toplam 63 hastanın tedavisinde kullanılmış. Yirmi üç hastada (%39.7) hava kaçağı kesilmiş, 22 hastada (%37.9) hava kaçağı azalmış (23,24). Watanabe tıkaç daha sonra masif hemoptizisi olan hastalarda kullanılarak kanama kontrol altına alınmıştır (25).

Tıkaçların volüm küçültme ile ilgili ilk kullanımını, Miyazawa ve arkadaşları 2004 yılında Barselona'da düzenlenen Bronkoloji kongresinde sunmuşlar. Watanabe tıkaçlar kullanılarak 7 hastada volüm küçültme işlemi yaptıklarını ve çalışma neticesinde fonksiyonel başarıları elde ettiklerini belirtmişler (24). Ülkemizden Tezel ve arkadaşları iki taraflı alt loblarda belirgin amfizematöz akciğer hastalığı olan ve FEV<sub>1</sub> değeri 0.47 L (%13) olan 55 yaşında bir erkek hastaya watanabe tıkaç kullanarak volüm küçültme işlemi yapmışlar. Rijit bronkoskopi ile alt lobdaki amfizematöz segmentler dokuz adet watanabe tıkaç konularak tıkanmış. Altı ay sonunda FEV<sub>1</sub> değeri 0.74 L (%21) olarak ölçülmüş ve işlem öncesi değerlerin yaklaşık olarak iki katına ulaşmış. TAK ve RV sırasıyla 9.2 L (%102) ve 4.2 L'ye (%150) gerilemiş (26). Bu işlemin sık karşılaşılan komplikasyonları arasında en sık oklüde olan bronştan sekresyonların drene olamamasına bağlı gelişen pnömoni, tıkaçın migrasyonu ve hemoptizi olarak belirtilmiştir (24,26).

### KAYNAKLAR

1. Ambrosino N, Simonds A. The clinical management in extremely severe COPD. *Respir Med* 2007;101:1613-24.
2. Fishman A, Martinez F, Naunheim K, et al. A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. *N Engl J Med* 2003;348:2059-73.
3. Naunheim KS, Wood DE, Krasna MJ, et al. Predictors of operative mortality and cardiopulmonary morbidity in the National Emphysema Treatment Trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;131:43-53.
4. Karaçavuş S, İntepe YS. The role of Tc-99m DTPA aerosol scintigraphy in the differential diagnosis of COPD and asthma. *Clin Respir J* 2015;9:189-95.
5. Naunheim KS, Wood DE, Mohsenifar Z, et al. Long-term follow-up of patients receiving lung-volume-reduction surgery versus medical therapy for severe emphysema by the National Emphysema Treatment Trial Research Group. *Ann Thorac Surg* 2006;82:431-43.
6. Bostancı K, Eberhardt R, Herth FJF. Amfizem tedavisinde endoskopik akciğer hacim küçültme işleminin rolü. *Turkish J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;19:116-26.
7. Çetinkaya E, Acat M. Amfizemde Bronkoskopik Tedavi Yöntemleri. *Derleme. Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi* 2013;1:51-64.
8. Snell G, Hopkins P, Westall G, et al. A feasibility and safety study of bronchoscopic thermal vapor ablation: a novel emphysema therapy. *Ann Thorac Surg* 2009;88:1993-8.
9. Gompelmann D, Eberhardt R, Herth FJF. Technology update: bronchoscopic thermal vapor ablation for managing severe emphysema. *Medical Devices: Evidence and Research* 2014;7:335-41.
10. Herth FJF, Schmitt B, Ficker F, et al. Germany pilot safety and feasibility study of bronchoscopic thermal vapor ablation (BTVA) for lung volume reduction in patients with heterogeneous emphysema with upper lobe predominance. *Eur Respir J* 2009;35:A1827.
11. Snell G, Herth FJF, Hopkins P, et al. Bronchoscopic thermal vapor ablation therapy in the management of heterogeneous emphysema. *ERJ* 2012;39:1326-33.
12. Hillerdal G, Gustafsson G, Wegenius G, et al. Large emphysematous bullae. Successful treatment with thoracoscopic technique using fibrin glue in poor-risk patients. *Chest* 1995;107:1450.

13. Reilly J, Washko G, Pinto-Plata V, et al. Biological lung volume reduction: a new bronchoscopic therapy for advanced emphysema. *Chest* 2007;131:1108.
14. Ernst A, Anantham D. Endoscopic management of emphysema. *Clin Chest Med* 2010;31:117.
15. Herth FJF, Gompelmann D, Stanzel F, et al. Treatment of advanced emphysema with emphysematous lung sealant (AeriSeal). *Respiration* 2011;82:36-45.
16. Criner GJ, Pinto-Plata V, Strange C, et al. Biologic lung volume reduction in advanced upper lobe emphysema phase 2 results. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:791-8.
17. Choong CK, Macklem PT, Pierce JA, et al. Airway bypass improves the mechanical properties of explanted emphysematous lungs. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:902-05.
18. Rendina EA, De Giacomo T, Venuta F, et al. Feasibility and safety of the airway bypass procedure for patients with emphysema. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;125:1294-9.
19. Herth F, Gompelmann D. Endoscopic lung volume reduction. *TTD Toraks Cerrahisi Bülteni* 2010;1:169-75.
20. Lausberg HF, Chino K, Patterson GA, et al. Bronchial fenestration improves expiratory flow in emphysematous human lung. *Ann Thorac Surg* 2003;75:393-7.
21. Cardoso PFG, Snell GI, Hopkins P, et al. Clinical application of airway bypass with paclitaxel-eluting stents: early results. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;134:974-81.
22. Shah PL, Slebos DJ, Cordoso PFG, et al. Bronchoscopic lung volume reduction with Exhale airways stents for emphysema (EASE trial): randomised, sham controlled, multi-centre trial. *Lancet* 2011;378:997-1005.
23. Watanabe Y, Matsuo K, Tamaoki A, et al. Bronchial occlusion with endobronchial Watanabe spigots. *J Bronchol* 2003;10:264-7.
24. Miyazawa H, Noto H, Tniguchi H, et al. Bronchoscopic lung volume reduction using silicone spigots in patients with severe emphysema. *XIII World Congress for Bronchology, Barcelona* 2004:17.
25. Bylicki O, Vandemoortele T, Laroumagne S, et al. Temporary endobronchial embolization with silicone spigots for moderate hemoptysis: a retrospective study. *Respiration* 2012;84:225-30.
26. Tezel Ç, Kutlu CA. Bronchoscopic volume reduction in severe emphysema. *Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Dergisi* 2012;20:947-50.