

# Malign Plevral Effüzyonun Video Yardımlı Torakoskopi ile Palyatif Tedavisi

## Thoracoscopic Palliative Treatment of Malignant Pleural Effusions

### Ömer Önal

M.D.  
Department of Thoracic Surgery  
Erciyes University Medical Faculty  
omer\_onal26@yahoo.com

### Mehmet Bilgin

Assoc. Prof., M.D.  
Department of Thoracic Surgery  
Erciyes University Medical Faculty  
bilginm@erciyes.edu.tr

### Leyla Hasdıraz

Assoc. Prof., M.D.  
Department of Thoracic Surgery  
Erciyes University Medical Faculty  
lhasdiraz@erciyes.edu.tr

### Fahri Oğuzkaya

Prof., M.D.  
Department of Thoracic Surgery  
Erciyes University Medical Faculty  
foguzkaya@erciyes.edu.tr

### Ali Kahraman

M.D.  
Department of Thoracic Surgery  
Erciyes University Medical Faculty  
biliyorsaniz@lutfen.yaziniz.com

### Mehmet Erdoğan

M.D.  
Department of Thoracic Surgery  
Erciyes University Medical Faculty  
biliyorsaniz@lutfen.yaziniz.com

*This study was presented at Turkish Thoracic Society Xth Annual Congress, 25 – 29 April 2007, Antalya, Turkey.*

Submitted : October 17, 2007  
Revised : February 04, 2008  
Accepted : February 04, 2008

#### Corresponding Author:

Dr. Ömer Önal  
Department of Thoracic Surgery  
Faculty of Medicine University of Erciyes  
Kayseri, Turkey

Telephone: +90- 352 4374937 / 20803  
E- mail: omer\_onal26@yahoo.com

#### Özet

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı malign plevral effüzyonda video yardımlı torakoskopi ile yapılan talk plörodezis sonuçlarını incelemektir.

**Gereç ve Yöntem:** Ocak 1996-Aralık 2006 tarihleri arasında, malign plevral effüzyonu olan toplam 203 hastaya plörodezis oluşturmak amacıyla video yardımlı torakoskopi ile talk pudraji uygulandı. Seksen üç kadın (%41), 120 erkek olgudan oluşan çalışma grubunun yaş aralığı 20-78 yıl (ortalama:53,7 yıl) idi. Olguların 103'ünde (%50,7) sağ, 89'unda (%43,8) sol ve 11'inde (%5) bilateral malign plevral effüzyon mevcuttu. Bu olguların 33'üne (%16) lokal, 170'üne (%84) genel anestezi altında çift lümenli endotrakeal tüp kullanarak tek akciğer ventilasyonu ile 4 gr talk, pulvarizatör yardımı ile insuflendi.

**Bulgular:** İntraoperatif komplikasyon görülmedi. 8 olguda (% 3,9) parankim hasarına bağlı uzamış hava kaçağı görüldü ve ikinci kez plörodezis yapıldı. Drenaj 100 ml/24 saat'in altına indiğinde göğüs drenleri çekildi. Göğüs drenleri çekilen olgular genellikle bir gün sonraki kontrol ön-arka akciğer grafileri görülerek taburcu edildi. Olguların hastanede operasyon sonrası kalış süreleri 2-8 gün arasında idi (ortalama: 4,3 gün)

**Sonuç:** Malign plevral effüzyonda video yardımlı torakoskopi ile 4 gr talk plörodezis uygulaması hastanede kalış süresini azaltan, etkili, ucuz ve düşük morbidite insidansı olan bir cerrahi yöntemdir.

Anahtar kelimeler: **Malign Plevral Effüzyon; Plörodezis; Torakoskopi; Video Yardımlı Cerrahi.**

#### Abstract

**Background:** The aim of this study is to evaluate the results of pleurodesis for malignant pleural effusion by using video-assisted thoracic surgery (VATS).

**Patients and methods:** Between January 1996 and December 2006 the procedure of video assisted thoracoscopic talc pleurodesis has been applied to 203 patients, 83 female, 120 male who have malignant pleural effusion with the aim of performing a palliative pleurodesis. The effusion was on the right side in 103 patients, on the left side in 89, and bilateral in 11. With the aid of a pulverizer, 4 g talc was pulverized into 33 patients under local anesthesia, and in to 170 patients under general anesthesia with one lung ventilation performed by using double lumen endotracheal tube.

**Results:** There was no intraoperative complication. Prolonged air leak occurred in 8 patients because of tissue damage and needed second pleurodesis. The chest tube was removed when fluid drainage was less than 100 ml/24h. All patients were discharged the next day. The postoperative hospital stay ranged from 2-8 days.

**Conclusions:** The application of 4 g talc with the aid of video-thoracoscopy in malignant pleural effusion is an effective and inexpensive procedure with low morbidity that reduces the hospital stay.

Keywords: **Pleural Effusion, Malignant; Pleurodesis; Thoracoscopy; Video-Assisted Surgery.**

## Giriş

Malign plevral effüzyonun (MPE) tespiti kötü prognozun habercisidir. Primer hastalığı akciğer, mide, over kanseri olan hastalar birkaç ay içinde kaybedilirken, primeri meme kanseri olan hastaların yaşam süreleri kemoterapiye verdikleri cevaba bağlı olarak birkaç aydan yıla kadar uzayabilmektedir. Lenfomatoz plevral effüzyonu olan hastalarda ise yaşam süresi meme kanseri ile diğer karsinomlar arasındadır (1, 2). Bu nedenle tedavide amaç hastanın yaşam kalitesini arttırmaktır ve tedavi palyatiftir (3). Bu çalışmanın amacı MPE’da “video-assisted thoracic surgery” (VATS) ile yapılan talk plörodezis sonuçlarını incelemektir.

## Gereç ve Yöntem

Ocak 1996 – Aralık 2006 tarihleri arasında MPE olan 203 olguya plörodezis oluşturmak amacıyla VATS ile talk pudrajı uygulandı. Seksen üç kadın (%41), 120 erkek (%59) olgudan oluşan çalışma grubunun yaş aralığı 20 - 78 idi (ortalama 53,7). Olguların 103’ünde (%50,7) sağ; 89’unda (%43;8) sol ve 11’inde (%5) bilateral MPE mevcuttu (Resim 1a ve 1b). Malign plevral effüzyona yol açan hastalıklar Tablo I’de gösterilmiştir.

**Tablo I.** Çalışma kapsamındaki 203 olguda malign plevral effüzyona yol açan hastalıkların dağılımı.

Hastalık Adı	Hasta Sayısı	Oran %
Malign mezotelioma	73	36
Non_small cell akciğer kanseri	43	21,2
Meme kanseri	31	15,2
Gastrointestinal sistem tümörü	18	8,8
Genitoüriner sistem tümörü	11	5,4
Small cell akciğer kanseri	10	5,0
Lösemi veya lenfoma	9	4,4
Larinks kanseri	3	1,5
Malign timoma	3	1,5
Malign melonoma	2	1,0
Toplam	203	100

Hastaların 33’üne (%16) sedasyon-lokal anestezi ile, 170’ine (%84) genel anestezi altında çift lümenli endotrakeal tüp ile tek akciğer ventilasyonu sağlanarak torakoskopi uygulandı. Premedikasyonda 1mg/kg Pethidin HCl ve 0,5 mg Atropin, interkostal sinir blokajında ise Bupivakain kullanıldı. Kimyasal plörodezis oluşturmada ise; 4 gramlık porsiyonlar halinde hazırlanan ve kuru ısıda sterilize edilen, asbest içermeyen talk kullanıldı.

**Cerrahi teknik.** Hastaların tümü standart posterolateral torakotomi pozisyonunda hazırlandı ve operasyon masası interkostal aralığı genişletebilmek için 30 derece fleksiyona getirildi. Torasentez yapılarak mayinin rahatlıkla alınabildiği interkostal aralıktan 1. port ile girildi. Bu da; genellikle 7. kostalar arası aralık-mid axiller hat kesişim noktası idi. Diyafram yüksekliği veya torasentezin negatif olduğu durumlarda 5. veya 6. kostalar arası aralık kullanıldı. Rutin olarak 10 mm’lik port kullanıldı. Plevral mayi aspire edildikten sonra 1. port yerinden endoskop ile girildi. Öncelikle yapışıklıklar, mayinin lokalizasyonu, toraks duvarı ve akciğer üzerindeki lezyonlar değerlendirildi. Mayi drenajı, yapışıklıkların giderilmesi, lezyonlardan biyopsi alınması daha az invaziv olma kaygısı ile mümkün olduğunca tek porttan yapılmaya çalışıldı ve vakaların 1/3’ünde tek port yeterli oldu. Kitle veya yapışıklıklar nedeni ile görüntülemenin net sağlanamadığı, septalar nedeniyle lokule mayinin olduğu durumlarda, torakoskopi ile görülerek yapışıklıkların ve kitlenin olmadığı emniyetli bir alandan 2. port yerleştirildi. Vakaların büyük çoğunluğunda 2 port yeterli oldu. İleri derecede yapışıklık olan 9 vakada 3. porta ihtiyaç duyuldu.

Akciğerin tamamen serbestleştirilmesi için yapışıklıklar giderildi, fibrin bantlar kesilip çıkarıldı. Plevral mayi tamamen aspire edildikten sonra anestezi tarafından çift taraflı ventilasyona geçildi ve akciğer ekspansasyonu değerlendirildi. Sonrasında asbest içermeyen steril 4 gr talk pulvarizatör yardımı ile insufl edildi. İşlem sırasında talkın toraksa homojen dağılması için azami dikkat gösterildi. İnsuflasyon sonrası torakoskopi ile toraksa girilerek, akciğerin re\_ekspansasyonu ve talkın tüm yüzeylere dağıldığı gözlemlendi. Torakoskopi ile görülerek toraksa 28 F göğüs dreni konularak işlem sonlandırıldı. Operasyonun sonlandırılmasından hemen sonra bir olguda çekilen ön-arka akciğer grafi örneği Resim 1c’de görülmektedir. Pulmoner ödemi önlemek için hastaların tümünde plevral mayi aspirasyonu yapılırken 20 mg furosemid ve 75 mg prednizolon uygulandı.

Drenaj 100ml/24 saat altına indiğinde göğüs dreni çekildi. Göğüs dreni çekilen hastalar genellikle bir gün sonraki ön-arka akciğer grafileri görüldükten sonra taburcu edildi.

### Bulgular

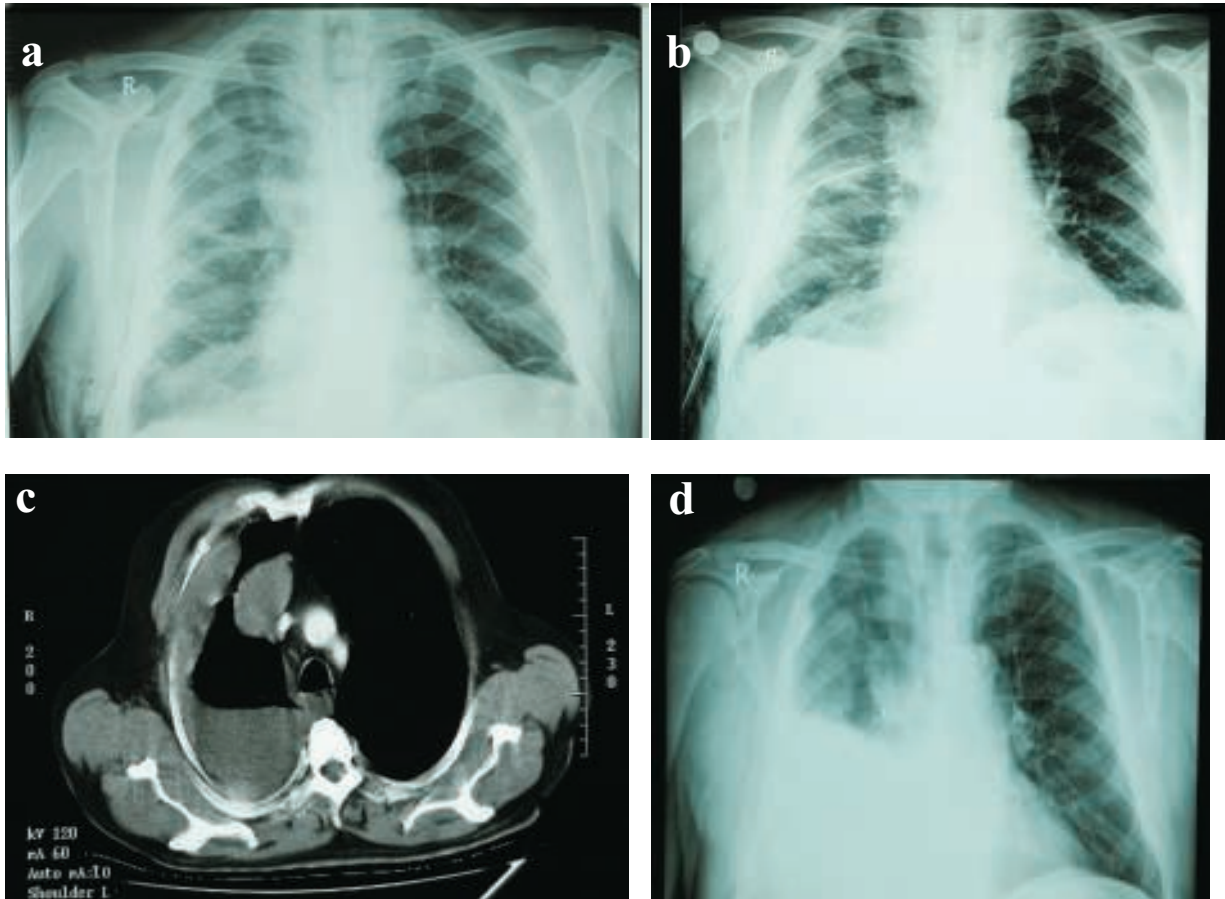
İntraoperatif mortalite olmadı. Bazı vakalarda patolojik tanı plevral sıvının değerlendirilmesi veya plevral biyopsi ile konulduğundan, torakoskopi sırasında akciğer üzerinde veya toraks duvarında nodul görülen 128 hastadan (%63) biyopsi alındı. Bu sayede daha önce yapılan plevral mayi ve plevral biyopsi incelemeleri ile tanı konulamayan 23 hastaya plevra metastazı veya plevral tümör tanısı konuldu.

Malign plevral effüzyon nedeniyle VATS ile bilateral plörodezis uygulanan 11 hastanın 8'i meme kanseri, 3'i ise mide kanseri idi. Bu hastalara 5 gün ara ile bilateral VATS-plörodezis uygulandı. İntraoperatif komplikasyon görülmedi. Ancak, fibrin bantları nedeniyle mümkün olduğunca dekortikasyon yapılmaya çalışılan 8 hastada (%3,9) parankim hasarına bağlı uzamış hava kaçağı görüldü. Bu hastalarda efor verilerek ekspansasyon

sağlandı ve 2 gr talk/50 cc serum fizyolojik ile göğüs dreninden verilerek bir kez daha plörodezis uygulandı. Lokal anestezi-sedasyon ile VATS uygulanan 33 hasta, genel anesteziyi tolere edemeyecek, dahili ek hastalıkları olan ileri yaştaki hastalardı.

Toplam 8 hastada görülen parankim hasarı ile komplikasyon oranı %3,9 olarak tespit edildi. En sık rastlanan bulgu 21 hastada (%10,3) görülen ve genellikle 2–3 gün sonra spontan olarak kaybolan subfebril ateş idi. Hastanede kalış süresi 2–8 gün idi (ortalama 4,3).

Bütün hastalar 1. aydaki ilk kontrollerinde ön-arka akciğer grafisi ile değerlendirildiler (Resim 1d). Altı hastada tekrarlayan plevral effüzyon tespit edildi. Altıncı ay kontrollerinde bu sayı 15 idi. Bu nedenle radyolojik rekürrens 1. ayda %2,9; 6. ayda %7,38 olarak tespit edildi.



**Resim 1. (a)** Malign plevral effüzyonlu bir olgunun operasyon öncesi ön - arka akciğer grafisi :Sağ hemitoraks bazalinde plevral effüzyona ait görünüm izlenmekte. **(b)**Aynı hastanın operasyon öncesi toraks tomografisi kesiti: Sağ hemitoraksta plevral effüzyon ve mediasten komşuluğunda kitle görünümü izlenmekte. **(c)** operasyondan sonra çekilen ön - arka akciğer grafisi:Sağ kosta-frenik sinüs açık olarak izleniyor. **(d)** operasyon sonrası 30ncu gün çekilen ön - arka akciğer grafisi: Bilateral kosta-frenik sinüsler açık, yeni plevral effüzyon birikimi görülmedi.

## Tartışma

Bir hastada malign plevral effüzyon tespit edildiğinde klinisyenin önünde gözlemeden torakotomi ile plörektomiye kadar uzanabilen tedavi seçenekleri mevcuttur. Birçok hastada solunum sıkıntısına yol açan plevral effüzyon olmasına karşın küçük bir kısmında, plevral mayi oluşumu ve absorpsiyonu arasında bir denge oluşarak, solunum sıkıntısına yol açmayan ve tedavi gerektirmeyen, gözlemin yeterli olabileceği effüzyonlar da olmaktadır. Kısa yaşam süresi beklentisi olan hastalarda, hastalığın yayılımı ve plevral mayinin biyokimyasal özellikleri göz önüne alınarak, periyodik torasentezler ile drenaj sağlanması, hastayı hospitalize ederek tüp torakostomisi veya VATS ile plöredezis uygulamaya düşük maliyet ve morbidite nedeniyle tercih edilmelidir (4).

Plevral abrazyon ve plörektomi plevral boşluğun obliterasyonunda ve effüzyon tekrarının kontrolünde hemen daima etkili olan bir yöntemdir. Tanısı olmayan plevral effüzyonlarda torakotomi ile malignite tespit edildiğinde talk pudrası, plevral abrazyon veya plörektomi uygulanabilir. Bu müdahale ileriki dönemdeki semptomatik plevral effüzyon gelişimini önleyecektir (4). Martini ve arkadaşları (1975), Fry ve Khandeker (1995) artmış morbidite ve mortalitesi olan major cerrahi bir prosedür olduğunu belirtmişlerdir (5,6). Bernard ve arkadaşları ise yeni çalışmalarında; 70 hastanın %23'ünde tuzaklanmış akciğer nedeni ile torakotomi uygulamışlar, torakoskopi sonrası postoperatif komplikasyonlar %24 iken, torakotomi sonrası %69 ile anlamlı olarak artmış bulmuşlardır (7). Biz hastalarımızın hiçbirinde torakotomi uygulamadık. Bu işlemin genel durumu nispeten iyi, tuzaklanmış akciğeri olan, plöredezisin başarısız olduğu, tahmin edilen surveyin en az 6 ay olduğu hastalarda uygulanabileceği belirtilmiştir (4, 5, 6).

MPE kontrolünde sistemik kemoterapi uygulama sonuçları başarılı değildir. Ancak lenfoma, meme kanseri, küçük hücreli akciğer kanserli MPE olan hastalarda kemoterapiye iyi cevap alınabildiğini gösteren yayınlar mevcuttur (8-12).

Genelde karsinomatöz malign plevral effüzyonların kontrolünde radyoterapi sınırlı bir değere sahip olmasına rağmen, Roy ve arkadaşları lenfoma ve küçük hücreli akciğer kanseri olgularında mediastinal lenf nodu tutulumu baskın olduğunda veya şilotoraksta radyoterapinin çok yararlı olabileceğini belirtmişlerdir (13).

Plöroperitoneal şant, plevral effüzyonda efektif alternatif bir tedavi yöntemidir. Ronald ve arkadaşları 15'i malign, 2'si benign plevral effüzyon olmak üzere 17 olguda bu yöntemi kullanmışlar, bir hastanın ex olduğu bu seride yöntemi başarılı olarak tanımlamışlardır (14). Ancak plöroperitoneal şant takılan hastalarda günde en az 400 defa manuel pompaya ihtiyaç vardır. Ayrıca şantın kan ve fibrin ile tıkanma riski olduğu gibi Tsang ve arkadaşlarının (15) bildirdiği gibi lenfanjitis karsinomatosa riski de mevcuttur.

MPE'de birçok sklerozan ajan kullanılmaktadır. Mitchem ve arkadaşları tavşan modelinde doksisisiklin, otolog kan ve talk ile plöredezisi karşılaştırmışlar, en etkisinin talk olduğunu göstermişlerdir (16). Walker-Renard ve arkadaşları 1993 de yaptıkları bir çalışmada talk, bleomisin ve tetrasiklini karşılaştırmışlar. Bleomisin %54, tetrasiklin %68, talk ise %93 oranında başarılı bulunmuştur (17). Başarı oranının yüksek olması ucuz ve kolay temin edilebilmesi nedeniyle son yıllarda sklerozan ajan olarak en sık talk kullanılmaktadır (18, 19, 20).

Faktor, Rinaldo ve Campos talk plöredezis sonrası solunum yetmezliği (ARDS) ve ölüm bildirmişlerdir (21-23). Bu çalışmalarda araştırmacıların kullandıkları talk pudrası dozları 2-14 gram arasındaydı ve BAL sıvısında, akciğerde ve diğer organlarda talk kristalleri tespit edildi. Bu hastalardaki alta yatan patoloji tam olarak bilinmemektedir. Doz ve partikül boyutu önemli olabilir. Kenedy ve Sahn 5 gramlık dozlar önermişlerdir (18). Dört gram talk pudrası uyguladığımız bizim serimizde hiçbir hastada ARDS ve ölüm olmadı. Antony ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada VATS ile tüp torakostomisinden verilen sıvı talk arasında plöredezis açısından bir fark bulunamamıştır (24). Çalışmamızda yapışıklıkların giderilmesi ve biyopsi alma avantajı nedeniyle hastaların tümünde VATS ile plöredezis uygulanmasını tercih edildi.

1998 yılında Sahn tarafından 500 hastalık bir grupta plevral sitoloji ile %66, perkutan plevral biyopsi ile %46, her ikisi uygulandığında ise %73 oranında tanı konulabilmiştir (25). Boutin ve arkadaşları 1981 yılında yayınladıkları bir çalışmada torakoskopiden bir gün önce tüm hastalarda plevral biyopsi ve sitoloji örnekleme yapmışlar. Plevral sıvı sitolojisi ve perkutan iğne biyopsisi ile %41 oranında tanı koyarken, VATS ile %87 tanı oranına ulaştılar (26).

Loddenkemper ve Boutin 208 olgu bulunan bir seride; duyarlılık oranını sitoloji için %62, iğne biyopsisi için %44 ve VATS için %95 olarak bildirdi (27,28).

MPE olan hastalarda VATS ile; plevral sıvının tamamen drene edilmesi, yapışıklıkların giderilerek tam ekspansasyonun sağlanması, görerek-lezyon olan alanlardan multipl biyopsilerin alınması ve uygulanan talk insuflasyonunun homojen dağılması sağlanmakta, tanı ve tedavinin aynı seansta yapılması başarılmaktadır.

Sonuç olarak malign plevral effüzyonlarda VATS ile 4 gram talk plöredezis uygulaması hastanede kalış süresini azaltan, etkili, ucuz ve düşük morbidite insidansı olan bir cerrahi prosedürdür.

## Kaynaklar

1. Good JT Jr, Taryle DA, Sahn SA. The pathogenesis of low glucose, low PH malignant effusions. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131:737-141.
2. Sahn SA, Good JT Jr. Pleural fluid Ph in malignant effusion: diagnostic, prognostic and therapeutic implications. *Ann Intern Med* 1988; 108:345-349.
3. Hausheer FH, Yarbrow JW. Diagnosis and treatment of malignant pleural effusions. *Semin Oncol* 1985; 12:54-75.
4. Sahn SA. Malignant pleural effusions. Thomas W Shields, Joseph LoCicero III, Ronald B. Ponn, editors. *General Thoracic Surgery*, 5th Ed. Lippincott Williams & Wilkins: 2000.
5. Martini N, Bains MS, Beattie EJ Jr. Indications for pleurectomy in malignant effusion. *Cancer* 1975; 35:734-738.
6. Fry WA, Khandekar JD. Parietal pleurectomy for malignant pleural effusion. *Ann Surg Oncol* 1995; 2: 160-164.
7. Bernard A, de Dompure R, Hagry O, Favre J. Early and late mortality after pleurodesis for malignant pleural effusion. *Ann Thorac Surg* 2002; 74: 213-217.
8. Weick JK, Kiely JM, Harrison EG Jr, Carr DT, Scanlon PW. Pleural effusion in lymphoma. *Cancer* 1973; 31:848-853.
9. Xaubet A, Diuinenjo MC, Mañá A, et al. Characteristics and prognostic value of pleural effusions in non-Hodgkin's lymphomas. *Eur J Respir Dis* 1985; 66:135-140.
10. Fentiman IS, Millis R, Sexton S, Hayward JL. Pleural effusion in breast cancer: a review of 105 cases. *Cancer* 1981; 47:2087-2092.
11. Jones SE, Durie BG, Salmon SE. Combination chemotherapy with adriamycin and cyclophosphamide for advanced breast cancer. *Cancer* 1975; 36:90-97.
12. Livingston RB, McCracken JD, Trauth CJ, Chen T. Isolated pleural effusion in small cell lung carcinoma: favorable prognosis. A review of the Southwest Oncology Group experience. *Chest* 1982; 81:208-211.
13. Roy PH, Carr DT, Payne WS. The problem of chylothorax. *Mayo Clin Proc* 1967; 42:457.
14. Ronadl B, Jonothan B, Richard J, et al. Pleuroperitoneal shunting for intractable pleural effusion. *Ann Thorac Surg* 1991; 51:605-609.
15. Tsang V, Fernando AC, Goldstraw P. Pleuroperitoneal shunt for recurrent malignant pleural effusion. *Thorax* 1990; 49:369-372.
16. Mitchem RE, Herndon BL, Froella RM, et al. Pleurodesis by autologous blood, Doxycycline and talc in a rabbit model. *Ann Thorac Surg*. 1999; 67:917-921.
17. Walker-Renard PB, Vaughan LM, Sahn SA. Chemical pleurodesis for the treatment of malignant pleural effusions. *Ann Intern Med* 1994; 120:56-64.
18. Kennedy L, Shan SA. Talc pleurodesis for the treatment of pneumothorax and pleural effusion. *Chest* 1994; 106:1215-1222.
19. Webb WR, Ozmen V, Moulder PV, Shabahang B, Breaux J. Iodized talc pleurodesis for the treatment of pleural effusions. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 103:881-885.
20. Weissberg D, Ben-Zeev I. Talc pleurodesis. Experience with 360 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 106: 689-695.
21. Factor SM. Granulomatous pneumonitis. A result of intrapleural instillation of quinacrine and talcum powder. *Arch Pathol* 1975; 99:499-502.
22. Rinaldo JE, Owens GR, Rogers RM. Adult respiratory distress syndrome following intrapleural instillation of talc. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983; 85:523-526.
23. Campos JR, Werebe EC, Vargas FS, Jatene FB, Light RW. Respiratory failure due to insufflated talc. *Lancet* 1997; 349:251-252.
24. Anthony P, Anthony T, Chan MB, et al. Thoracoscopic talc insufflation versus talc slurry for symptomatic malignant pleural effusion. *Ann Thorac Surg* 1996; 62:1655-1658.

25.Sahn SA. *Malignant pleural effusions. In: Fishman AP,Elias JA, Fishman JA, Grippi MA, Kaiser LR, Senior RM, edsitors. Pulmonary Diseases and Disorders, 3rd Ed. New York: McGraw-Hill; 1998.*

26. Boutin C, Viallat JR, Cargnino P, Farisse P. *Thoracoscopy in malignant effusion. Am Rev Respir Dis 1981; 124:588-592.*

27.Boutin C, Rey F. *Thoracoscopy in pleural malignant mesothelioma: a prospective study of 188 consecutive patients. Part 1. Cancer 1993; 72: 389-393 .*

28.Loddenkemper R, Boutin C. *Thoracoscopy: present diagnostic and therapeutic indications. Eur Respir J 1993; 6:1544-1555.*