

# Malign Plevral Efüzyonlarda İntraplevral Bleomisin Tedavisi

Murat Cirit, Tuncay Göksel, Tülin Aysan

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir

## ÖZET

Ocak 1997-Mart 1999 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'na başvuran, histolojik olarak malign plörezi tanısı almış ve beklenen yaşam süresi 1 aydan fazla olan 35 hasta çalışmaya alınmıştır. Hastalara intraplevral olarak 1U/kg bleomisin verilerek bu uygulamanın etkinliği ve buna etki eden faktörler araştırılmıştır. Hastaların 17'si kadın 18'i erkek olup, yaş ortalaması 57.6±15.9 olarak hesaplanmıştır. Yirmi beş hastada toraks dreni, on hastada ise torasentez ile sıvı tamamen boşaltılıp bleomisin uygulanmıştır. Yedi olguda, ek olarak, devam etmekte olan kemoterapi programı sürdürülmüştür. Birinci ayda tam yanıt veren 9 kişi, kısmi yanıt veren 15 kişi olmak üzere toplam 24 kişide (%75) yanıt sağlanmıştır. Plöredez sonrası kemoterapi alanlarla, sadece plöredez uygulananlar arasında yanıt açısından istatistiksel farklılık saptanmamıştır (%85.7, %72, p >0.05). En sık saptanan yan etkinin ise tolere edilebilir düzeyde göğüs ağrısı olduğu gözlenmiştir.

Anahtar kelimeler: Bleomisin, plöredez, malign plevral efüzyon

*Toraks Dergisi, 2000;1(3):35-39*

## ABSTRACT

### Treatment of Malignant Pleural Effusions with Intrapleural Bleomycin

Between January 1997 and March 1999, intrapleural bleomycin (1U/kg) was administered to 35 patients with malignant pleural effusions. Patients who were not appropriate to receive systemic chemotherapy or did not benefit from the treatment and whose life expectancy was a month or more were eligible for this study. Seventeen patients were female and 18 were male. Mean age was 57.6±15.9. Tube thoracostomy was performed to 25 patients, and the rest 10 were treated with repeated thoracocentesis. Seven patients continued receiving systemic chemotherapy due to primary tumor response. Response was evaluated one month later. Total response rate was 75% (complete response 37.5%). No statistical difference was observed between the patients who received systemic chemotherapy after pleurodesis and the ones who did not receive any chemotherapy (85.7%, 72%, p >0.05). The most common side effects were tolerable pleuritic pain and fever.

Key words: Bleomycin, pleurodesis, malignant pleural effusion

## GİRİŞ

Yaygın kanser bulunan hastalarda malign plevral efüzyonlar önemli bir sorun oluşturmaktadır. Bu hastaların yaklaşık %50'sinde hastalık süreci içinde malign plevral efüzyon gelişmektedir [1].

Malign plevral efüzyona en sık akciğer kanseri neden olmaktadır. Bunu sırasıyla meme kanseri, lenfoma, over kanseri ve gastrointestinal sistem maligniteleri izlemektedir.

Akciğer ve meme kanserleri birlikte malign plevral efüzyonların yaklaşık %75'inden sorumludur [2,3].

Plevral sıvının boşaltılmasından sonra intraplevral sklerozan ajan verilmesi ile gerçekleştirilen plöredez, malign plevral efüzyonların palyatif tedavisinde en sık kullanılan tedavi yöntemidir [4]. İyi bir plöredez için mezotel hücreleri tarafından inflamatuvar ve fibrotik mediatörlerin yapılması ve salınması gerekmektedir. İntraplevral verilen sklerozan ajanın etkisiyle yoğun bir inflamasyon oluşmakta ve oluşan kimyasal plörit nedeniyle iki plevral yaprak birbirine yapışmaktadır [5,6]. Malign plörezilerde tedavi amacıyla birçok sklerozan ajan kullanılmıştır; fakat birçoğu, istenilen etkinin elde edilememesi, yüksek yan etki saptanması veya uygulama zorluğu ve pahalı olması dolayısıyla tercih edilmemektedir.

Yazışma adresi:

Dr. Murat Cirit,

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları

Anabilim Dalı, Bornova / İzmir

Tel: 0-232-3881423, Faks: 0-232-3887192

E-posta: egemencirit@hotmail.com

Sklerozan madde olarak talk, bleomisin, tetrasiklin, doksisisiklin, interferonlar, interlökinler, radyoaktif izotoplar (Au, CrPO4), çeşitli kemoterapötik ajanlar (sisplatin, etoposid, sitarabin, florourasil, mitomisin-c, siklofosamid, doksorubisin) ve *Corynebacterium parvum* kullanılmıştır.

Bleomisin, *Streptomyces verticillatus* den elde edilen şeker grubu taşıyan sitostatik bir antibiyotiktir. En sık lenfomalarda ve baş boyun solid tümörlerinde kullanılmaktadır. İntraplevral olarak uygulanan bleomisinin %31-85 arasında başarı sağladığı bildirilmektedir (7-13). Orta dereceli ateş, lokalize göğüs ağrısı ve gastrointestinal sistem şikayetleri gibi yan etkilere yol açan bleomisin, plevra boşluğunda sınırlı emilimi nedeniyle hastalarda az oranda sistemik toksisiteye yol açar (14-18). Mueylosupresyona yol açmadığından immun sistemi bozuk olan hastalarda veya eşzamanlı kemoterapi uygulamalarında güvenli bir şekilde uygulanabilir [19].

Türkiye'de talk ve tetrasiklin preparatlarının bulunmadığı güçlükle nedeniyle kliniğimizde malign plevral effüzyonların tedavisinde plörediz amacıyla bleomisin kullanılmaktadır. Bu çalışmada malign plevral effüzyonların palyatif tedavisinde sklerozan ajan olarak bleomisinin etkinliği ve buna etki eden faktörler araştırılmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Malign plevral effüzyonlu olgularda intraplevral uygulanan bleomisinin etkinliğini değerlendirmek amacıyla ileriye dönük, tek kollu bir çalışma planlanmıştır. Ocak 1997 - Mart 1999 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'na başvuran, histolojik olarak malign plevral effüzyon tanısı almış olan 35 hasta çalışmaya alınmıştır. Hastaların 17'si kadın, 18'i erkek olup, yaş ortalaması 57±15.9 olarak hesaplanmıştır.

Çalışmaya alınma kriterleri:

- 1- Histolojik olarak malign plevral effüzyon tanısı konan olgular
- 2- Sıvıya bağlı dispne olması
- 3- Uygulanan torasentezden sonra hızlı yineleme gözlenmesi
- 4- Sıvı boşaltıldıktan sonra alttaki akciğerin havalanması
- 5- Sistemik kemoterapi ile effüzyonun kontrol altına alınmaması
- 6- Beklenen yaşam süresinin 1 aydan fazla olması.

Hastaların 10'unda plevral ponksiyon ile, 25'inde kapalı su altı drenajı ile sıvı tamamen boşaltıldıktan sonra, önce lokal anestezi amacıyla 200 mg lidokain (10 ml), daha sonra 1U/kg bleomisin, 100 ml serum fizyolojik ile sulandırılarak plevra içine verilmiştir. Tüp torokostomi uygulananlar-

da daha sonra tüp klempe edilmiştir. Bleomisinin plevra boşluğunda eşit dağılması için hastanın pozisyonu 20 dakika süre ile her 5 dakikada bir değiştirilmiş (sırt üstü, yüzü koyun, her iki yana, öne veya arkaya eğilerek oturma) ve 24 saat sonra toraks tüpleri çıkarılmıştır. Ayrıca, hastalar 24 saatlik süre içinde ateş, göğüs ağrısı, bulantı ve kusma gibi gelişebilecek komplikasyonlar açısından izleme alınmıştır. İşlemden 24 saat sonra ve 1., 2. ve 3. aylarda akciğer grafisi çekilerek hastalar takibe alınmıştır.

İki akciğer kanseri olgusunda primer tümörde yanıt olması dolayısıyla, bir testis tümörü, bir over tümörü ve bir meme kanseri hastasında kemoterapi programı tamamlanmamış olduğundan, primer odağı bilinmeyen tümöre bağlı efüzyonu bulunan iki hastada ise hastanın yaşının genç olması ve genel durumunun iyi olması dolayısıyla sistemik kemoterapi programı sürdürülmüştür.

Bu çalışmada sonuçlar, Paladine ve arkadaşlarının çalışmasında kullanılan kriterlere göre değerlendirilmiştir [8]. Buna göre 30 gün içinde klinik muayene ve akciğer grafisi ile sıvı toplanması olmaması tam yanıt, asemptomatik ancak aspirasyon gerektirmeyecek minimal sıvı toplanması ise kısmi yanıt olarak değerlendirilmiştir. Otuz günden daha kısa sürede aspirasyon gerektiren sıvı toplanmalarında tedavi başarısız olarak değerlendirilmiştir. Bir aylık süre içinde yaşamını kaybeden olgular değerlendirmeden çıkarılmıştır.

İstatistiksel değerlendirmeler ki-kare ve Fischer kesin testi kullanılarak yapılmış ve p < 0.05 ve altındaki değerler anlamlı kabul edilmiştir.

## SONUÇLAR

Çalışmaya alınan hastalarda en sık primer tümör lokalizasyonunun akciğer olduğu dikkati çekmiştir. Hastaların primer tümöre göre dağılımı Tablo 1'de belirtilmiştir.

Hastaların 28'inde malignite tanısı plevral sıvı sitolojisi ile, 10'unda plevra biyopsisi ile konmuştur. Üç hastada ise hem sitoloji hem de plevra biyopsisi pozitif saptanmıştır.

İlk bir ay içinde küçük hücreli ve küçük hücreli dışı akciğer kanseri tanılı 2 olgu ve primer odağı bilinmeyen 1 olgu yaşamlarını kaybetmeleri nedeniyle değerlendirme dışında tutulmuştur. İkinci ayda akciğer adeno kanseri tanılı 1 hasta ve ALL tanılı 1 hasta yaşamını yitirmiş ve over kanseri tanılı 1 hasta kendi isteği ile kontrole gelmemiştir. Üçüncü ayda ise mikst tip akciğer kanseri tanılı 1 hasta yaşamını yitirmiştir. Sonuç olarak, birinci ayda 32 olgu, ikinci ayda 29, üçüncü ayda 28 olguda yanıt değerlendirilebilmiştir.

Birinci ay, yanıt değerlendirmede tam yanıt veren 9 kişi, kısmi yanıt veren 15 kişi olmak üzere hastaların %75'inde yanıt sağlanmıştır. İkinci ve 3. aydaki yanıt

**Tablo 1: Primer tümör lokalizasyonları**

Tümör histolojisi	Sayı
Toplam	35
Akciğer	15
Küçük hücreli	1
Küçük hücreli dışı	14
Meme	6
Over	2
ALL	1
NHL	1
Testis tümörü	1
Mezotelyoma*	1
Primer odağı bilinmeyen	8

\*Mediasteni karşı tarafa iten dirençli semptomatik sıvı nedeniyle mezotelyomalı bir olguya plöredez uygulanmıştır.

oranları sırasıyla %51.7 ve %46.4'tür (Tablo-2).

Primer tümörün lokalizasyonuna göre yanıtlara bakıldığında, birinci ayda akciğer kanserine bağlı plöreze hastaların 4'ünde tam, 6'sında kısmi olmak üzere toplam 10'unda yanıt sağlanmıştır (%77). Akciğer dışında kanseri bulunan olguların ise 14'ünde (5'i tam, 9'u kısmi yanıt; toplam yanıt: %73) yanıt alınmıştır. İki grup arasındaki yanıt oranları karşılaştırıldığında arada istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p > 0.05$ ). Akciğer kanseri dışında plörezezin başarılı olduğu 14 olgunun 5'i meme karsinomu, biri over tümörü, biri ALL, biri testis tümörü metastazı iken, beşinin primer odağı bilinmemekteydi. Ayrıca plöredez uygulanan bir mezotelyoma olgusunda da başarı sağlandı.

**Tablo 2: Yanıt oranları (1., 2. ve 3. ay)**

YANIT	1. ay (n=32)	2. ay (n=29)	3. ay (n=28)
Tam	9	6	5
Kısmi	15	9	8
Yanıtsız	8	14	15
Toplam yanıt	24 (%75)	15 (%51.7)	13 (%46.4)

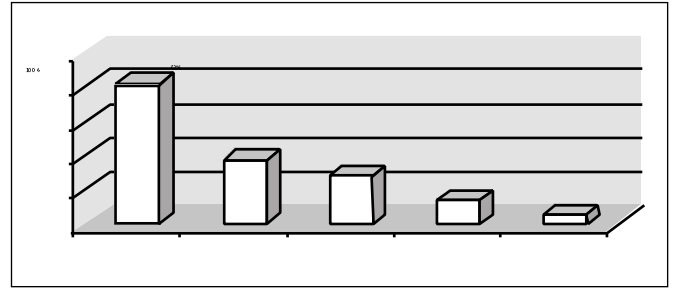
Birinci aydaki yanıt kontrolüne göre, kapalı su altı drenajı sonrası bleomisin uygulanan 23 olgunun 17'sinde (%73.9) yanıt gözlenirken, torasentez ile verilen 9 olgunun 7'sinde (%77.8) yanıt sağlanmıştır. Yanıt açısından olgu sayıları eşit olmamakla birlikte, veriliş yolları arasında istatistiksel olarak bir farklılık saptanmamıştır ( $p > 0.05$ ).

Yanıt verenlerde ortalama yaş  $56 \pm 15$ , yanıt vermeyenlerde ise  $59.818$  bulunmuştur ( $p > 0.05$ ). Toraks tüpünün kalış süresinin yanıtı etkileyip etkilemediğine bakıldığında,

yanıt veren hastalarda tüp kalış süresinin ortalama  $8.05 \pm 1.1$  gün olduğu, yanıt vermeyen hastalarda ise  $5.1 \pm 0.4$  gün olduğu gözlenmiştir. Aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p > 0.05$ ).

Kemoterapi alan 7 hastanın 6'sında yanıt sağlanırken (%85.7), kemoterapi almayan 25 olgunun 18'inde yanıt gözlenmiştir (%72). Plöredez sonrası kemoterapi verilmesinin yanıt oranını etkilemediği görülmüştür ( $p > 0.05$ ).

İntraplevral bleomisin uygulanmasından sonra hastaların 29'unda (%82) göğüs ağrısı gelişmiştir. Ağrı 13 hastada (%37.1) hafif şiddette, 13 hastada (%37.1) orta şiddette iken, yalnızca 3 hastada (%8.5) ağır şiddette (narkotik analjezik gerektiren) olduğu saptanmıştır. Ateş %37 (13 olgu), bulantı %28 (10 olgu), öksürük %14 (5 olgu) ve iştahsızlık %5 (2 olgu) oranında saptanmıştır (Şekil 1).

**Şekil 1: Bleomisine bağlı yan etkiler**

## TARTIŞMA

Plöredezde hücrel ve biyokimyasal mekanizmalar, kullanılan sklerozan ajana özgü olabilmekle beraber, hepsinin son ortak yolu plevral koagülasyon sisteminin aktivasyonu, fibrin ağlarının oluşumu ve fibroblast proliferasyonudur [5].

Önceki çalışmalarda, malign plevral efüzyonların tedavisi amacıyla birçok antineoplastik ilaç sklerozan ajan olarak denenmiştir. Fakat, bleomisin dışında kalanlar (dokso-rubusin, etoposid, sisplatin, sitarabin, flourourasil vb.) düşük sklerozan etkileri ve yüksek yan etki oranlarının bulunması nedeniyle rutin kullanıma girememiştir [20]. Bleomisin DNA ve protein sentezini inhibe ederek sitostatik etki gösteren bir antibiyotiktir [21,22]. Sklerozan etkinliği ise sitostatik etkisinden ayrı olarak fibrozisle sonuçlanan inflamatuvar yanıtı yol açmasından kaynaklanmaktadır [22].

Walker-Renald ve arkadaşları bleomisin ile yapılan 8 çalışmayı değerlendirmişler, 199 hastanın 108'inde tam yanıt (%54) olduğunu saptamışlardır. Bu serilerde ağrı (%28), ateş (%24) ve bulantının (%11) en sık görülen yan etkiler olduğu gözlenmiştir. Diğer az gözlenen yan etkilerin ise hemoptizi, döküntü, diyare ve septik şok olduğu bildirilmiştir. Aynı zamanda, intraplevral uygulanan bleomisinin yaklaşık

%40'ı sistemik olarak absorbe edildiğinden çok ender olarak alopesi ve pulmoner fibrozis gibi yan etkilerin görüldüğü belirtilmiştir [23].

Ostrowski, 60-180 U bleomisin toraks tüpü ile intraplevral vererek 26 hastanın 21'inde (%81); Kessinger ve Wigton, 13 hastanın 8'inde (%62); Hamed ve arkadaşları, 1 mg/kg bleomisin ile 15 hastanın 10'unda (%66); Moores 60 U bleomisin ile 28 hastanın 14'ünde (%64) yanıt elde etmişlerdir. Bu serilerde toplam 82 hastanın 57'sinde (%70) başarı sağlanmıştır [14,16,24,25].

Bizim çalışmamızda bleomisin ile 32 hastanın 24'ünde (%75) yanıt sağlanmış ve en sık görülen yan etkilerin göğüs ağrısı (%82), ateş (%37), bulantı (%28) olduğu gözlenmiştir. Ayrıca sistemik toksisiteye ait herhangi bir yan etki saptanmamıştır.

Ruckdenschal ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 37 hastaya 60 U intraplevral bleomisin, 36 hastaya ise 1 gr tetrasiklin verilmiş ve 90 gün sonra bleomisin grubunda %30, tetrasiklin grubunda ise %53 oranında yineleme saptamışlardır (p=0.05) [13]. Bu çalışmada bleomisin en önemli dezavantajının maliyeti olduğu bildirilmiştir. Yan etkilerin ise her iki grupta da benzer ve aynı oranlarda (%37 ve %36) görüldüğü saptanmıştır.

Dereli ve arkadaşları, intraplevral olarak 10 hastaya bleomisin, 10 hastaya ise *C. parvum* vermişler ve birinci aydaki yanıt oranları sırasıyla %90 ve %80 olarak belirlenmiştir. (p >0.05). Üçüncü aydaki yanıt oranları ise bleomisin ile %80, *C. parvum* ile %50 olarak belirlenmiştir ve aralarında istatistiksel açıdan fark saptanmamıştır (p >0.05) [26].

Tetrasiklinin enjektabl formu Türkiye dahil pek çok ülkede üretimden kalkmıştır. Bulunmasında sorun yaşanmakla birlikte, bazı kliniklerde veteriner preparatları halen kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda malign plevral effüzyonların palyasyonunda tetrasiklinin ortalama %75 oranında etkin olduğu görülmektedir [1,27].

Canbakan ve arkadaşları, 15 mg/kg intraplevral tetrasiklin ile malign plevral effüzyonu bulunan 18 hastanın 15'inde (%83) 1. ayda başarı sağlamışlardır (28).

Belani ve arkadaşları, malign plevral effüzyonların tedavisinde kullanılan ajanları ve maliyetlerini karşılaştırmışlardır. Bu çalışmada talk, bleomisin, tetrasiklin, doksisisiklin, interferon, interlökin ve radyoaktif izotoplar plöredez sonrası 6 aylık semptomsuz gün başına tedavi maliyeti açısından karşılaştırılmış ve en uygununun bleomisin olduğuna karar verilmiştir [19].

Patz ve arkadaşları, 1998 yılında doksisisiklin ve bleomisin sklerozan etkinliğini karşılaştırmışlardır. Bleomisin grubunda yanıt oranı %40 olurken, doksisisiklin grubunda ise %43 olduğu gözlenmiştir [4].

Ostrowski ve arkadaşları 58 hastayı kapsayan bir çalışmada 60 mg bleomisin ve 7 mg *C. parvum* kullanarak her iki grubu karşılaştırmışlar ve bleomisin ile %48, *C. parvum* ile %32 oranında yanıt saptamışlardır [17].

Kliniğimizde yapılan *C. parvum* ile nitrogen mustardı karşılaştıran bir çalışmada 1 aylık dönemde *C. parvum* ile %93.1 oranında yanıt sağlanırken nitrogen mustard ile %52.3 yanıt elde edilmiştir [29].

Konya ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada malign plevral effüzyonu bulunan 52 hastaya 7 mg *C. parvum* verilmiş ve 51 hastada tam (%98), 1 hastada kısmi (%2) olmak üzere birinci ayda %100 yanıt saptanmıştır [30]. Ancak, başarılı sonuçlar alınmış olan *C. parvum* günümüzde Türkiye'de bulunmamaktadır.

En etkili ajan olarak kabul edilen talk şiddetli bir reaktif plörit oluşturur. Walker-Renard analizinde toplam 165 hastada %93 tam yanıt saptandığını bildirmektedir [23]. Solüsyon haline getirilmiş talk, toraks tüpü ya da torasentez ile de uygulanabilmektedir. Ancak, en çok genel anestezi altında torakoskopi ile püskürtme yöntemiyle uygulanmaktadır. Türkiye'de steril hazır preparatlarının olmaması ve çok şiddetli ağrıya yol açması en önemli dezavantajlarıdır.

Çalışmalarda bleomisin genellikle 1 U/kg veya 1 mg/kg dozunda uygulanmıştır [14,24,25]. Ancak bazı çalışmalarda doz 180 üniteye kadar çıkarılmıştır [15]. İntraplevral dozu 1U/kg olarak önerilmekle beraber, yaşlılarda 40 U/m<sup>2</sup>'ye düşürülmesi gerektiğini savunanlar da bulunmaktadır [4].

Çalışmamızda, 1 U/kg bleomisin intraplevral olarak verilmiş ve malign plevral effüzyonu bulunan 32 hastanın 24'ünde yanıt sağlanmış ve yan etkilerinin tolere edilebilir düzeyde olduğu gözlenmiştir. Son yıllarda standart haline gelen bu dozun yeterli ve güvenli olduğunu düşünmekteyiz.

Olguların 25'ine tüp torakostomi ile, 10'una ise bu işlemi kabul etmediklerinden torasentez ile bleomisin uygulanmıştır. Torasentez ile bleomisin verilen hastaların 7'sinde yanıt sağlanırken, 2'sinde yineleme saptanmış, 1 hasta ise yaşamını yitirdiğinden değerlendirmeden çıkarılmıştır. Tüp torakostomi ile bleomisin verilenlerin ise 17'sinde yanıt sağlanmış, 6 hastada sıvı tekrarlamış, 2 hasta ise yaşamını yitirdiğinden değerlendirmeye alınmamıştır. Olgu sayısının az olduğu ve her iki grubun randomize dağılmadığı gözden uzak tutulmamakla birlikte, bu çalışma, torasentez yolu ile verilen bleomisin toraks tüpü ile yapılan uygulama kadar etkili olabileceğini göstermektedir.

Toraks tüpü kalış süresinin yanıtı etkileyip etkilemediği araştırılmış ve yanıt verenlerde ve vermeyenlerde tüp kalış süreleri açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Kemoterapiye duyarlı tümörlerde ortaya çıkan malign effüzyonlar kemoterapiye iyi yanıt vermektedir. Ancak, kemoterapi sırasında ortaya çıkan ya da yanıt vermeyen hastalarda semptomların palyasyonu için plöredez gerekebilmektedir. Bu çalışmada da dirençli malign sıvı nedeniyle plöredez yapılan olgularda, işlem sonrası devam edilen kemoterapinin sıvının kontrolüne ek katkı yapmadığı gözlenmiştir. Bu durum, olgu sayısı az olmakla birlikte, kemoterapi programı devam ederken ortaya çıkan plevral effüzyonlarda sıvının palyasyonunda plöredez işleminin ek kemote-

rapiden daha etkili olduğunu düşündürmektedir. Ancak, kemoterapiye oldukça duyarlı olan tümörlerde, sistemik kemoterapiye devam edip edilmeyeceğine ilişkin karar primer tümör yanıtı ve hastanın genel durumu göz önünde tutularak verilmelidir.

Sonuç olarak, malign plevral efüzyonların palyatif tedavisinde plöredez etkili bir tedavi seçeneğidir ve bleomisin yüksek etkinliği ve düşük yan etki oranı ile tercih edilebilecek sklerozan ajanların başında gelmektedir.

## KAYNAKLAR

- 1- Matthay RA, Coppage L, Shaw C, Filderman AE. Malignancies metastatic to the pleura. *Invest Radiol* 1990;25:601-19.
- 2- Lynch TJ. Management of malignant pleural effusions. *Chest* 1993; 103:385S-9S.
- 3- Webb WR, Özmen V, Moulder PV, et al. Iodized talc pleurodesis for the treatment of pleural effusions. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992;103: 881-6.
- 4- Patz EF. Malignant pleural effusions. *Chest* 1998;113:74S-7S.
- 5- Panadero FR, Antony VB. Pleurodesis: state of the art. *Eur Respir J* 1997;10:1648-54.
- 6- Agrenius V, Chmielewska J, Widstrom O, et al. Pleural fibrinolytic activity is decreased in inflammation as demonstrated in quinacrine pleurodesis treatment of malignant pleural effusion. *Am Rev Respir Dis* 1989;140:1381-5.
- 7- Cunningham TJ, Olson KB, Hортan J, et al. A clinical trial of intravenous and intracavitary bleomisin. *Cancer* 1972;29:1413-9.
- 8- Paladine W, Cunningham TJ, Sponzo R, et al. Intracavitary bleomisin in the management of malignant effusions. *Cancer* 1976;38:1903-8.
- 9- Lippman AJ, Cohen FB, Custodio MC. A clinical trial of intracavitary bleomisin (abstract 1104) *Proc Am Soc Clin Oncol*. 1975;16:247.
- 10- Ostrowski MJ, Halsall GM. Intracavitary bleomycin in the management of malignant effusions. *Cancer Treat Rep* 1982;66:1903-7.
- 11- Golf BA, Mueller PR, Muntz HG, et al. Small chest-tube drainage followed by bleomycin sclerosis for malignant pleural efusions. *Obstet Gynecol* 1993;81:993-6.
- 12- Johnson CE, Curzon PGD. Comparison of intrapleural bleomycin and tetracycline in the treatment of malignant pleural effusion (abstract). *Thorax* 1985;40:210.
- 13- Ruckdeschel JC, Moores D, Lee Jy, et al. Intrapleural therapy for malignant pleural effusions: a randomized comparison of bleomycin and tetracycline. *Chest* 1991;100:1528-35.
- 14- Kessinger A, Wigton RS. Intracavitary bleomycin and terracycline in the management of malignant pleural effusions: a randomized study. *J Surg Oncol* 1987;36:81-3.
- 15- Bitran JD, Brown C, Desser RK, et al. Intracavitary bleomycin for the control of malignant effusions. *J Surg Oncol* 1981;16:273-7.
- 16- Ostrowski MJ. An assessment of the long-term results of controlling the reaccumulation of malignant effusions using intracavitary bleomycin. *Cancer* 1986;57:721-7.
- 17- Ostrowski MJ, Priestman TJ, Houston RF, Martin WM. A randomized trial of intracavitary bleomycin and *Corynebacterium parvum* in the control of malignant pleural effusions. *Radiother Oncol* 1989;14:19-26.
- 18- Albert DS, Chen HS, Mayersohn M, et al. Bleomycin pharmacokinetics in man. *Cancer Chemother Pharmacol* 1979;2:127-32.
- 19- Belani CP. Treating malignant pleural effusions cost consciously. *Chest* 1998;113:78S-85S.
- 20- Sahn SA. Malignant pleural effusions. *Clin Chest Med* 1985;6:113-25.
- 21- Peter W. Prospective randomized trial of talc slurry vs bleomycin in pleurodesis for symptomatic pleural effusions. *Chest* 1997; 112:430-4.
- 22- Koldslund S, Svenneving LJ, Lehne G, Johnson E. Chemical pleurodesis in malignant pleural effusions: a randomized prospective study of mepacrin versus bleomycin. *Thorax* 1993; 48:790-3.
- 23- Walker-Renald PB, Vaughan LM, Sahn SA. Chemical pleurodesis for malignant pleural effusions. *Ann Intern Med* 1994;120:56-69.
- 24- Hamed H, Fentiman IS, Chaudary MA, et al. Comparison of intracavitary bleomycin and talc for control of pleural effusions secondary to carcinoma of the breast. *Br J Surg* 1989;76:1266-7.
- 25- Moores DWO. Malignant pleural effusion. *Semin Oncol* 1991;18:59-61.
- 26- Dereli M. Ş, Aktoğu S, Yorgancıoğlu A, ve ark. Malign plevral efüzyonlarda tüp torakostomi, bleomisin, ve *Corynebacterium parvum* ile intrapevral tedavi. *Solumun* 1996;20:407-14.
- 27- Keller SM. Current and future therapy for malignant pleural effusion. *Chest* 1993;103:63S-7S.
- 28- Canbakan S. M, Pelit A, Yurdakul A, ve ark. Malign plevral efüzyonlarda plöredezis için tetrasiklin kullanımı. *Tüberküloz ve Toraks* 2000; 48:35-9.
- 29- Göksel T, Aysan T. Malign plevral efüzyonların tedavisinde plöredezis. 21. Ulusal Türk Tüberküloz ve Göğüs Hastalıkları Kongresi Kitabı 1996;71-9.
- 30- Konya T, Akkoçlu A, Uçan E. S, ve ark. Malign plörezilerde *Corynebacterium parvum*'ün plöredeziste etkinliği. *Solumun* 1996;20:415-22.