

Plevral Efüzyonun Ayırıcı Tanısında “Vasküler Endotelial ‘Growth’ Faktör”ün Tanısal Değeri

Tülay BAKIRCI*, Sibel ALPAR*, Nazire UÇAR*, Ayşe Sibel TURGUT*, Berna DURSUN*, Durdu SERTKAYA**, Bahar KURT*

* Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi,

** Hacettepe Üniversitesi Fen Fakültesi İstatistik Bölümü, ANKARA

ÖZET

Bu prospektif çalışmada, plevral sıvının ayırıcı tanısında “vasküler endotelial ‘growth’ faktör (VEGF)”ün kullanılabilirliğinin değerlendirilmesi amaçlandı. Değişik etyolojiye sahip 100 plevral sıvılı hastanın plevral sıvı ve serum VEGF düzeyleri ELISA yöntemi ile ölçüldü.

Tüm olguların yaş ortalamaları 56.59 ± 15.47 yıl idi. Eksüdatif sıvılı hastaların ortalama plevral sıvı VEGF düzeyleri (513.38 ± 583.30 pg/mL), transüdatif sıvılı olanlara göre (49.17 ± 73.98 pg/mL) anlamlı olarak yüksek bulundu ($p < 0.05$). Malign plevral sıvıların ortalama VEGF düzeyleri de (885.50 ± 616.70 pg/mL), benign olanlara göre (228.86 ± 409.85 pg/mL) anlamlı olarak yüksek idi ($p < 0.05$). Malign sıvılar ile paramalign sıvıların ortalama VEGF düzeyleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Akciğer kanseri tanısı olan hastaların histopatolojik subgrupları arasında plevral sıvı VEGF düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p > 0.05$).

Sonuç olarak, çalışmamızda VEGF’nin özellikle malign plevral sıvılar olmak üzere eksüda niteliğindeki sıvıların oluşmasında rolü olabileceği düşünüldü. Ayrıca VEGF’nin plevral efüzyonlarda tanıya katkısının değerlendirilmesi için geniş kapsamlı çalışmaların yapılması gerektiği sonucuna varıldı.

ANAHTAR KELİMELEER: VEGF, plevral efüzyon, akciğer kanseri, tanı

SUMMARY

THE DIAGNOSTIC VALUE OF VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR IN PLEURAL EFFUSION

In this prospective study, our aim was to assess the usefulness of vascular endothelial growth factor (VEGF) in diagnosis of patients with pleural effusions. The levels of VEGF in pleural fluids from 100 patients with pleural effusions of varying origins were examined.

The VEGF levels of pleural fluids of 100 patients with mean age of 56.59 ± 15.47 years were measured with an enzyme-linked immunosorbent assay. The median level of VEGF in the exudative effusions (513.38 ± 583.30 pg/mL) was significantly higher than the median level of VEGF in the transudative effusions (49.17 ± 73.98 pg/mL, $p < 0.05$). Malignant pleural effusions (885.50 ± 616.70 pg/mL) contained significantly higher levels of VEGF than benign pleural effusions (228.86 ± 409.85 pg/mL, $p < 0.05$). The median level of VEGF in the malignant effusions was also significantly higher than the median level of VEGF in the paramalignant effusions. There were no significant differences between pleural fluid VEGF levels of different histological subtypes of lung cancer ($p > 0.05$).

In conclusion, it was thought that VEGF might play an important role in the formation of exudative effusions especially with malignant origin. We need further controlled studies to evaluate the value of VEGF in the diagnosis of pleural effusion.

KEY WORDS: VEGF, pleural effusion, lung cancer, diagnosis

GİRİŞ

Plevra sıvısının varlığını klinik ve radyolojik olarak saptamak kolay olmakla birlikte, sıvının etyolojisini saptamak o kadar kolay değildir. Tüm tanısal adımlar yerine getirilse bile, plörezili hastaların %20'sine tanı konamaz. Plevral efüzyonların tanısındaki ilk adım, sıvının eksüda veya transüda ayrımının yapılmasıdır (1,2). Eksüda ve transüda ayrımında Light ve arkadaşlarının ileri sürdüğü kriterler, yaygın olarak kullanılan standart yöntemler olarak günümüzde de yerini almıştır (3). Ancak son yıllarda yapılan çalışmalarda Light kriterlerinin yüksek duyarlılığa sahip olduğu ancak özgüllüğünün düşük olduğu ileri sürülmektedir (4). Bu nedenle transüda/eksüda ayrımında kullanılabilecek yeni belirteçler üzerinde araştırmalar artarak sürmektedir.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda, özellikle malign ve inflamatuvar nedenlerle oluşan eksüdatif sıvıların, vasküler endotelial "growth" faktör (VEGF) düzeyi yüksek bulunmuştur. Vasküler permeabilitenin kontrolünde önemli role sahip olduğu saptanan VEGF'nin plevral sıvı oluşumunda etkili olabileceği ileri sürülmüştür (5).

Biz de çalışmamızda VEGF'nin, plevral efüzyonun transüda-eksüda, benign-malign ayrımında kullanılabilirliğini araştırmayı amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde Kasım 2002-Nisan 2003 tarihleri arasında yatarak tedavi gören, toplam 100 plevral sıvılı hasta alındı.

Plevral sıvıda rutin biyokimyasal, mikrobiyolojik, sitolojik incelemeler yapıldıktan sonra plevral sıvıların transüda-eksüda ayrımında Light kriterleri kullanıldı.

Plevral sıvıya neden olabilecek diğer nedenlerin dışlanmasıyla birlikte, plevral sıvı sitolojisi veya plevral biyopside malign hücrelerin saptanması sonucu malign plevral efüzyon tanısı konuldu. Akciğer kanserine eşlik eden plevral sıvıların sitolojisinde veya plevral biyopside malign hücrelerin görülmemesi ile paramalign sıvı tanısı konuldu. Histopatolojik tanılarına göre hastalar küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK), küçük hücre dışı akciğer kanseri (KHDAK) (adeno karsinoma, epidermoid hücreli karsinoma ve histolojik olarak tip ayrımı yapılamayanlar) ve malign mezotelyoma (MM)'li hastalar olarak ayrıldılar.

Plevral sıvı ve venöz kan örnekleri eş zamanlı olarak alındı. Transüda-eksüda ayrımı için, sıvı ve kanda rutin biyokimya parametreleri (glikoz, albumin, total protein, ADA, LDH) eş zamanlı çalışıldı. Kalan plevral sıvı ve kan örnekleri VEGF çalışmak üzere, 3500 devirde 10 dakika santrifüj edildikten sonra, sıvının altta kalan sedimenti atıldı, kan örnekleri de serumlarına ayrıldı. Sıvı ve serum örnekleri, çalışma gününe kadar -20°C'de saklandı. Plevral sıvı ve serumdaki VEGF düzeyinin tespiti için ELISA kiti (The Biosource International, Inc. Human Vascular Endothelial Growth Factor Kit) kullanıldı.

Verilerin istatistiksel analizleri T-test, Kruskal-Wallis ve Spearman rank order korelasyon testleri kullanılarak yapıldı. Bu testlerde anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi. Duyarlılık ve özgüllük hesaplamalarında standart formüller ve işlem karakteristiği eğrisi [Receiver Operating Characteristics (ROC) Curve] kullanıldı.

SONUÇLAR

Çalışmaya 69'u erkek 31'i kadın olmak üzere toplam 100 hasta alındı. Tüm olguların yaş ortalamaları 56.59 ± 15.47 yıl idi.

Hastalar, Light kriterleri kullanılarak transüda ve eksüda olarak ayrıldılar. Transüda niteliğinde plevral sıvısı olan 33 hastanın sekizi kadın, 25'i erkek hasta olup, yaş ortalamaları 61.33 ± 11.88 yıl idi. Plevra sıvısı eksüda niteliğinde olan 67 hastanın ise 23'ü kadın, 44'ü erkek hasta olup, bu grubun yaş ortalaması 54.25 ± 16.55 yıl idi (Tablo 1).

Transüda özelliğindeki hastaların ortalama plevral sıvı VEGF düzeyi 49.17 ± 73.98 pg/mL (5-346 pg/mL), ortalama serum VEGF düzeyleri 211.28 ± 174.14 pg/mL (21.6-956 pg/mL) ve plevra/serum

Tablo 1. Transüda ve eksüda niteliğinde sıvısı olan hastaların klinik özellikleri.

	Hasta sayısı
Transüda	
Toplam	33
Kadın/erkek	8/25
Yaş ortalaması (yıl)	61.33 ± 11.88
Eksüda	
Toplam	67
Kadın/erkek	23/44
Yaş ortalaması (yıl)	54.25 ± 16.55

(P/S) VEGF oranı 0.41 ± 0.79 idi. Eksüdatif sıvısı olan hastaların ortalama plevral sıvı VEGF düzeyi 513.38 ± 583.30 pg/mL (5-1500 pg/mL), ortalama serum VEGF düzeyi 381.83 ± 318.68 pg/mL (5-1281 pg/mL) ve P/S VEGF oranı ise 2.75 ± 5.26 idi. İki grup karşılaştırıldığında, her üç değer için de, fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0.05$) (Tablo 2).

Plevra sıvı sitolojisi göz önüne alındığında, benign grupta toplam 80 hasta, malign grupta ise 20 hasta vardı. Benign grubun ortalama plevra sıvı VEGF düzeyi 228.86 ± 409.85 pg/mL (5-1500 pg/mL), P/S VEGF oranı 0.97 ± 1.70 olup, malign grubun ise ortalama plevral sıvı VEGF düzeyi 885.50 ± 616.70 pg/mL (37.8-1500 pg/mL), P/S VEGF oranı 6.17 ± 8.47 idi. İki grup karşılaştırıldığında, her

iki değer için de fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.05$). Ortalama serum VEGF düzeyleri ise benign sitolojili grupta 328.26 ± 298.64 pg/mL (11.4-1281 pg/mL), malign grupta 314.71 ± 258.30 pg/mL (5-832 pg/mL) olarak bulunurken, aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$) (Tablo 3).

Histopatolojik olarak KHAK, KHDAK ve MM olarak ayrılan üç grup hastanın ortalama plevral sıvı, serum VEGF düzeyleri ve P/S VEGF oranı kendi aralarında karşılaştırıldığında, gruplar arasında farklılık saptanmadı ($p > 0.05$) (Tablo 4).

Malign grupta, plevral sıvı sitolojisi benign olup paramalign olarak değerlendirilen 18 hasta, ma-

Tablo 2. Transüda-eksüda gruplarının ortalama plevral sıvı, serum VEGF düzeyleri ve P/S VEGF oranları.

	Plevral sıvı (P) VEGF (pg/mL)	Serum (S) VEGF (pg/mL)	P/S VEGF
Transüda	$49.17 \pm 73.98^*$	$211.28 \pm 174.14^*$	$0.41 \pm 0.79^*$
Eksüda	$513.38 \pm 583.30^*$	$381.83 \pm 318.68^*$	$2.75 \pm 5.26^*$

* $p < 0.05$.

Tablo 3. Plevral sıvı, serum, plevral sıvı/serum VEGF düzeylerinin plevral sıvı sitolojisine göre ortalama düzeyleri.

	Hasta sayısı (n)	Plevral sıvı (P) VEGF (pg/mL)	Serum (S) VEGF (pg/mL)	P/S VEGF
Plevral sıvı sitolojisi				
Benign	80	$228.86 \pm 409.85^*$	328.26 ± 298.64	$0.97 \pm 1.70^*$
Malign	20	$885.50 \pm 616.70^*$	314.71 ± 258.30	$6.17 \pm 8.47^*$

* $p < 0.05$.

Tablo 4. Malign gruptaki hastaların plevral sıvı, serum VEGF düzeyleri ve plevral sıvı/serum VEGF oranlarının ortalamaları.

	Hasta sayısı (n)	Plevral sıvı (P) VEGF (pg/mL)	Serum (S) VEGF (pg/mL)	P/S VEGF
Plevral sıvı sitolojisi				
Paramalign	18	$147.98 \pm 294.70^*$	406.05 ± 352.73	$0.68 \pm 0.94^*$
Malign	20	$885.50 \pm 616.70^*$	314.71 ± 258.30	$6.17 \pm 8.47^*$
MM	10	774.12 ± 650.89	238.35 ± 213.28	5.99 ± 6.63
KHDAK	20	370.41 ± 545.63	422.18 ± 345.96	1.28 ± 2.36
KHAK	8	653.03 ± 672.0	346.80 ± 280.87	5.67 ± 11.31

* $p < 0.05$.

MM: Malign mezotelyoma, KHDAK: Küçük hücre dışı akciğer kanseri, KHAK: Küçük hücreli akciğer kanseri.

lign sitolojili ise 20 hasta vardı. Paramalign olanların ortalama plevral sıvı VEGF düzeyi 147.98 ± 294.70 pg/mL ve P/S VEGF oranı 0.68 ± 0.94 iken, malign sitolojili olanların ise plevral sıvı VEGF düzeyi 885.50 ± 616.70 pg/mL ve P/S VEGF oranı 6.17 ± 8.47 idi. İki grup karşılaştırıldığında, her iki değer açısından da fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.05$) (Tablo 4).

Paramalign grubun ortalama serum VEGF düzeyi 406.05 ± 352.73 pg/mL, malign olanların 314.71 ± 258.30 pg/mL olarak bulunurken, iki grup karşılaştırıldığında, aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$) (Tablo 4).

TARTIŞMA

VEGF, vasküler permeabilite faktörü olarak da bilinir ve permeabilite açısından, in vitro olarak, histaminden 10.000 kat daha potent olup, 34-42 kD ağırlığındadır. VEGF heparine bağlanan dimerik glikoproteindir (6). VEGF, tümör hücreleri tarafından vücut sıvılarına sekrete edilen çözünebilir bir peptittir. Malign efüzyonlarda ve asidik efüzyonlarda yüksek oranda tespit edilir. Malign efüzyon oluşum mekanizmalarına yardım eder. VEGF düzeyi, serumla kıyasla malign plevral ve peritoneal efüzyonlarda 10 kat daha fazla saptanmış ve sıvılardaki VEGF'nin kaynağının serumdan plevral boşluğa difüzyondan ziyade, lokal üretim olduğu belirtilmiştir (5). VEGF'nin iki önemli fonksiyonu olduğu söylenebilir. Birincisi vasküler permeabiliteyi artırır, ikincisi önemli bir anjiyogenik faktördür. VEGF, endotel hücrelerine spesifik büyüme faktörü olarak bilinmesine rağmen fibroblast gibi başka hücrelerin de çoğalmasında etkilidir (7).

Yıllardan beri kullanılan tanı yöntemleri ve yeni geliştirilmiş modern tanı metodlarına karşın, plevral sıvı etyolojisinin belirlenmesinde halen güçlüklerle karşılaşmaktadır. Günümüzde plevral sıvıların yaklaşık %20'sine tanı konulamamaktadır (2). Bu nedenle plörezi hastaların etyolojilerini açıklayacak, duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek yeni parametrelere ihtiyaç vardır. Plevral sıvı etyolojisinin araştırılmasında ilk adım transüda-eksüda ayrımının yapılmasıdır. Bu ayrımın yapılmasında genellikle Light kriterleri kullanılmaktadır. Benign ve malign hastalıklara bağlı sıvıların ayırıcı tanısına yardımcı olmak amacıyla ise çeşitli tümör belirleyiciler ve biyokimyasal parametreler üzerinde çalışılmaktadır.

Eksüda niteliğindeki sıvıların oluşum mekanizması net olarak anlaşılmasa da, damarsal geçirgenliği

arttırdığı bilinen tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α) ve "Transforming Growth Factor-Beta (TGF- β)" gibi sitokinlerin bu mekanizmada rol oynadığı düşünülmektedir (8,9). Henüz tüm eksüdatif plevral efüzyon oluşumunda önemli tek bir mediatör bulunmamıştır. Ancak son yıllarda yapılan çalışmalarda, VEGF'nin vasküler permeabilite aktivitesine paralel olarak, plevral sıvı oluşumuna katkıda bulunduğu bildirilmektedir (10). Biz de çalışmamızda VEGF'nin, plevral sıvılarda transüda-eksüda ayrımında ve benign-malign plörezi olgularında tanıya katkısını araştırmayı amaçladık.

1972 yılında Light tarafından öne sürülen kriterler, eksüda özelliğindeki sıvıları tanımlamada yüksek duyarlılığa sahip olduğu için standart yöntem olmuştur (3). Romero ve arkadaşları, eksüda ayrımında, Light kriterlerinin duyarlılığını %98, seçiciliğini %77 bulmuşlardır (4). Losley ve arkadaşları ise, Light kriterlerinin eksüda için duyarlılığını %98, özgüllüğünü ise %83 bulmuşlardır (11). Yüzyirmi plörezi olgusunun incelendiği bir başka çalışmada ise duyarlılığın %100, özgüllüğün %81 olduğu bildirilmiştir (12).

Bizim çalışmamızda da, plevral sıvının transüda-eksüda ayrımı Light kriterlerine göre yapıldı. Buna göre hastaların 33'ü transüda, 67'si eksüda idi. Transüda niteliğindeki plevral sıvılarda ortalama VEGF düzeyi 49.17 ± 73.98 pg/mL, eksüdatif sıvıların ortalama VEGF düzeyi ise 513.38 ± 583.30 pg/mL olarak bulundu. İki grup karşılaştırıldığında fark istatistiksel olarak anlamlı idi. Transüda ve eksüda ayrımı için plevral sıvı VEGF düzeyinin "cut-off" değeri 85 pg/mL olarak alındığında duyarlılık %70, özgüllük %88 iken, P/S VEGF oranı açısından "cut-off" değer 0.5 olarak alındığında duyarlılığın %62, özgüllüğün ise %79 olduğu tespit edildi. Thickett ve arkadaşları da, transüda ve eksüda grupları arasında anlamlı farklılık bildirmişlerdir (6). Yine Hiroaki ve arkadaşları, transüda niteliğindeki plevral efüzyonlara kıyasla, eksüdatif sıvılarda VEGF düzeyini istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek bulmuşlar (13). Bu bulgular, VEGF'nin, kapiller permeabilite aktivitesinin, eksüda niteliğinde plevral efüzyon oluşumunda gerçekten önemli olabileceğini, transüdatif sıvıların oluşum mekanizmasında ise, osmotik basınç gradient değişikliğinin esas olduğunu desteklemektedir (6).

Çalışmamızda, plevra sıvı sitolojisi göz önüne alındığında, benign grupta toplam 80 hasta, malign grupta ise 20 hasta vardı. Benign grubun ortalama plevral sıvı VEGF düzeyi 228.86 ± 409.85 pg/mL

olup, malign grubunki ise 885.50 ± 616.70 pg/mL idi. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.05$). Sitolojiye göre malign-benign ayrımı için plevral sıvı VEGF düzeyinin "cut-off" değeri 267 pg/mL olarak alındığında duyarlılığın %75, özgüllüğün ise %80 olduğu tespit edildi. Andrea ve arkadaşları, malign plevral efüzyonlarda ortalama VEGF düzeyini 1097 pg/mL olarak bulmuşlar ve benign olanlara göre bu düzeyin birkaç kat yüksek olduğunu vurgulamışlardır (14). Ayrıca Yeo ve arkadaşları da, benign plevral efüzyonlarda ölçülebilir düzeyde VEGF'nin olduğunu ancak bu seviyenin malign hastalardaki seviyeden daha düşük olduğunu raporlamışlardır (15). Bu bulgular ile plevradaki tümöral dokudan kaynaklanan VEGF'nin kapiller permeability'yi artırıp sıvı oluşumuna katkıda bulunduğu düşünülmektedir (16).

Çalışmamızdaki, plevral sıvı sitolojisi benign olup paramalign olarak değerlendirilen grubun ortalama plevral sıvı VEGF düzeyi 147.98 ± 294.70 pg/mL iken, malign olanların ise 885.50 ± 616.70 pg/mL idi. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.05$). Bu bulgu, VEGF'nin, malign hücrelerden plevral boşluğa lokal salınımını desteklemektedir. Bu görüşü destekleyen diğer bir bulgu da seruma kıyasla, malign sıvılarda VEGF düzeyinin birkaç kat yüksek bulunmasıdır. Kraft ve arkadaşları da, seruma kıyasla malign plevral sıvılarda, VEGF düzeyini 10 kat daha fazla bulmuşlar ve sıvıdaki VEGF'nin ana kaynağının serum difüzyonundan çok lokal üretim olduğunu vurgulamışlardır (5).

Thickett ve arkadaşları ise tümörün histolojisinin, VEGF düzeyini etkilediğini ve en yüksek düzeyin adenokarsinomda olduğunu raporlamışlar (6). Çalışmamızda, malign grup KHAK, KHDAK (adenokarsinoma, epidermoid hücreli karsinoma ve histolojik olarak tip ayrımı yapılamayanlar) ve MM olarak gruplandırıldı ve ortalama plevral sıvı, serum VEGF düzeyleri ve P/S VEGF oranı açısından kendi aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Hiroaki ve arkadaşları da, değişik histolojik tipteki akciğer kanserli olguların plevral sıvıdaki VEGF düzeylerini karşılaştırdıkları çalışmalarına da küçük hücreli ve epidermoid hücreli kanserlere kıyasla adenokarsinomlarda ortalama plevral sıvı VEGF düzeyini yüksek bulmuşlar ancak bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığını vurgulamışlardır (13). Takigawa ve arkadaşları ise akciğer kanserli 70 hastanın 45'inde serum VEGF düzeyini

ölçülebilir düzeyde bulmalarına rağmen, ortalama serum VEGF düzeyleri ile histolojik tip arasında korelasyon olmadığını raporlamışlardır (17). Çalışmamızda, histopatolojik subgruplar arasında plevral sıvı VEGF düzeyleri açısından anlamlı fark bulunamaması hasta sayılarının az olmasına bağlanmaktadır.

Tüm bulgularımızın sonucunda VEGF'nin, özellikle malign plöreziler olmak üzere eksüda niteliğindeki sıvıların oluşmasında rolü olabileceği, malign-benign sıvı ayrımında da faydalı olabileceği, buna karşın malign plörezilerdeki histolojik subtip ayrımında yararlı olamayacağı düşünüldü. Plevral sıvı oluşmasında VEGF'nin kesin rolünün belirlenmesi, transüda-eksüda ve malign-benign ayrımındaki tanısal değerinin açıklığa kavuşturulması için daha geniş gruplarla yapılacak çalışmalara ihtiyaç olduğu sonucuna varıldı.

KAYNAKLAR

1. Bartter T, Santarelli R, Akers S, Pratter M. The evaluation of pleural effusion. *Chest* 1994;106:1209-14.
2. Sahn SA. Approach to the patients with a pleural effusion. In: Light RW, Lee YC, eds. *Textbook of pleural diseases*. 1st ed. Great Britain: Hodder Headline Group, 2003;183-90.
3. Light RW, Macgregor MI, Luchsinger PC, et al. Pleural effusions: the diagnostic separation of transudates and exudates. *Ann Intern Med* 1972;77:507-13.
4. Romero S, Candela A, Martin C, et al. Evaluation of different criteria for the separation of pleural transudates from exudates. *Chest* 1993;104:399-404.
5. Kraft A, Weindel K, Ochs A. Vascular endothelial growth factor in the sera and effusions of patients with malignant and nonmalignant disease. *Cancer* 1999;85:178-87.
6. Thickett DR, Armstrong L, Millar AB. Vascular endothelial growth factor in inflammatory and malignant pleural effusions. *Thorax* 1999;54:707-10.
7. Cheng D, Rodriguez RM, Perkett EA. Vascular endothelial growth factor in pleural fluid. *Chest* 1999;116:760-5.
8. Ikubo A, Morisaki T, Katano M, et al. A possible role of TGF-beta in the formation of malignant effusions. *Clin Immunol Immunopathol* 1995;77:27-32.
9. Worrall NK, Chang K, Lejeune WS, et al. TNF-alpha causes reversible in vivo systemic vascular barrier dysfunction via NO-dependent and independent mechanisms. *Am J Physiol* 1997;273:2565-74.
10. Senger DR, Perruzzi CA, Feder J, Dvorak HF. A highly conserved vascular permeability factor secreted by a variety of human and rodent tumor cell lines. *Cancer Res* 1986;46:5629.
11. Losley JB. Comparative analysis of the biochemical parameters used to distinguish between pleural transudates and exudates. *Chest* 1995;107:1604-9.

12. Atabey F, Yılmaz U, Can H ve ark. Plevral sıvıların ayırıcı tanısında Light kriterlerinin değeri. Solunum Hastalıkları 1993;4:15-20.
13. Hiroaki Y, Eiji T, Yoshihiro S. Vascular endothelial growth factor in malignant pleural effusions associated with lung cancer. Cancer Immunol Immunother 1999;48:396-400.
14. Andrea K, Karin W, Andreas O. Vascular endothelial growth factor in the sera and effusions with malignant and nonmalignant disease. Cancer 1999;85:178-87.
15. Yeo KT, Wang HH, Nagy JA. Vascular permeability factor in guinea pig and human tumor and inflammatory effusions. Cancer Res 1993;53:291.
16. Cheng D, Lee YCG, Rogers JT. Vascular endothelial growth factor level correlates with transforming growth factor- β isoform levels in pleural effusions. Chest 2000;118:1747-53.

17. Takigawa N, Segawa Y, Fujimoto N. Elevated vascular endothelial growth factor levels in sera of patients with lung cancer. Anticancer Res 1998;18:1251.

Yazışma Adresi

Tülay BAKIRCI

Başkent Üniversitesi Hastanesi

Göğüs Hastalıkları Bölümü

KONYA

e-mail: tulay_bakirci@hotmail.com