

MALİGN OLMAYAN PLEVRAL EFFÜZYONLARIN AYRIMINDA VASKÜLER ENDOTELYAL BÜYÜME FAKTÖRÜ

Yrd. Doç. Dr. Dilaver Taş¹, Doç. Dr. Oğuzhan Okutan², Dr. Tayfun Çalışkan¹,
Yrd. Doç. Dr. Osman Metin İpçioğlu², Doç. Dr. Faruk Çiftçi¹, Prof. Dr. Zafer Kartaloğlu¹

¹ GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Çamlıca Göğüs Hastalıkları Servisi, İstanbul

² GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Biyokimya Servisi, İstanbul

ÖZET

• **Amaç:** Vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEBF), endotelyal hücrelere spesifik angiojenik, mitojenik ve vasküler permeabiliteyi artırıcı etkilere sahip bir glikoproteindir. Son yıllarda yapılan araştırmalarda eksüda özelliğindeki plevral effüzyonlarda, transüda özelliğindeki plevral effüzyonlara göre, VEBF düzeyinin anlamlı derecede arttığı saptanmıştır. Plevral effüzyon, değişik etyolojik nedenlerle ortaya çıkmakta ve ayırıcı tanıda zaman zaman güçlükler yaşanmaktadır. Bu araştırma ülkemizde nispeten sık görülen benign özellikteki hastalıklara bağlı plevral effüzyonların ayırımında VEBF'nün yararlılığını araştırmak amacıyla yapıldı.

• **Materyal ve Metod:** Toplam 41 hasta (Tüberküloz plörezi'li (TP) 21 hasta, parapnömonik effüzyonlu (PPE) 10 hasta ve konjestif kalp yetmezliği (KKY) olan 10 hasta) çalışmaya alındı. Effüzyon örneğinde VEBF, laktat dehidrogenaz (LDH), adenozin deaminaz (ADA) ve total protein bakıldı.

• **Bulgular:** TP'li hastalarda VEBF ortalama değeri; $473,7 \pm 294,2$ pg/ml ve PPE'li hastalarda VEBF ortalama değeri; $366,7 \pm 474,7$ pg/ml ve KKY olan hastalarda VEBF ortalama değeri $46,6 \pm 64,2$ pg/ml bulundu. TP ve PPE saptanan olgularda plevral sıvı VEBF düzeyi, KKY'e bağlı transüda özelliğindeki sıvı düzeyinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p < 0,05$). Ancak TP ve PPE arasında plevral sıvı VEBF değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmadı ($p = 0,16$). LDH, ADA ve total protein arasında VEBF ile en yüksek korelasyon, LDH ile saptandı ($r = 0,631$, $p = 0,001$).

• **Sonuç:** Bu çalışmada VEBF; TP ve PPE'ye bağlı plevral effüzyonda, KKY'e bağlı plevral effüzyona göre anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu. Ancak TP ve PPE'ye bağlı plevral effüzyon ayırımında VEBF'nin yararlı olmadığı görülmüştür.

• **Anahtar Kelimeler:** Vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEBF), benign pleural effusion, eksüda, transüda. Nobel Med 2009; 5(3): 40-44

VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR FOR DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF NONMALIGNANT PLEURAL EFFUSIONS

ABSTRACT

• **Objective:** Differential diagnosis of pleural effusions due to different etiologies sometimes may be difficult. Vascular endothelial growth factor (VEGF) is a glycoprotein with angiogenic, mitogenic and vascular permeability-enhancing activities specific for endothelial cells. Recently it has been demonstrated that pleural VEGF level is significantly higher in exudative pleural effusions than in transudative pleural effusions. The purpose of this study is to assess the usefulness of VEGF level measurements in pleural effusions caused by different diseases seen frequently in our country.

• **Material and Method:** Pleural fluid VEGF levels were measured in 41 patients. There were 21 patients with tuberculosis pleurisy (TP), 10 patients with parapneumonic effusions (PPE) and 10 patients with congestive heart failure (CHF). VEGF, lactate dehydrogenase (LDH), adenosine

deaminase (ADA) and total protein levels were measured in pleural fluid samples.

• **Results:** The mean levels of VEGF in patients with TP, PPE, CHF was 473.7 ± 294.2 pg/ml, 366.7 ± 474.7 pg/ml and 46.6 ± 64.2 , pg/ml respectively. The VEGF levels of pleural fluid in patients with TP and PPE were significantly higher than in those with CHF ($p < 0.05$).

There was no significant difference in VEGF levels between TP and PPE ($p = 0.16$). Among LDH, ADA and total protein; LDH levels showed the strongest correlation with VEGF ($r = 0.631$, $p = 0.001$).

• **Conclusion:** VEGF levels in TP and PPE-related pleural effusions was significantly higher than that of CHF in this study. However, VEGF levels failed to be useful differentiating between TP and PPE-related effusions.

• **Key Words:** Vascular endothelial growth factor (VEGF), benign pleural effusion, exuda, transuda.
Nobel Med 2009; 5(3): 40-44

GİRİŞ

Plevral effüzyon, değişik etyolojik nedenlerle ortaya çıkabilir. Plevral effüzyonların ayırıcı tanısında ve özellikle eksuda özelliğindeki sıvı birikimi ile seyreden tüberküloz plörezi (TP) ile parapnömonik effüzyonların (PPE) ayırıcı tanısında zaman zaman zorluklar ortaya çıkmaktadır. Alternatif tanılarda testlere ihtiyaç vardır. VEBF, endotel hücrelerine spesifik, angiogenik, mitojenik ve vasküler permeabiliteyi artırıcı özelliklere sahip, homodimerik bir glikoproteindir.¹ VEBF, vasküler permeabilite faktörü, vaskülotropin olarak da bilinmektedir. Son yıllarda, malign-benign ve eksudatif-transudatif plevral effüzyon ayırımı yanında değişik etyolojilere bağlı plevral effüzyon ayırımında da VEBF'nin yararlılığı araştırılmaktadır.²⁻⁷ Tüberküloz basilinin plevral yapraklara ulaşması sonucunda effüzyon gelişmektedir. Yine pnömonili hastaların yaklaşık %40'ında plevral enflamasyon sonucu parapnömonik effüzyon gelişmektedir.⁸

Enfeksiyonlar, VEBF yapımını indükleyerek plevral mezotelyumda bir geçirgenlik artışına neden olmaktadır.⁹ TP, PPE'ye göre nispeten daha yavaş seyirli bir enflamasyona neden olmakta effüzyon gelişimi daha yavaş ve sinsi olmaktadır. KKY'de ise enflamasyondan ziyade hidrostatik basınç artışı olmakta ve effüzyon gelişmektedir. TP, PPE ve KKY gelişiminin farklı seyretmesi nedeniyle plevral effüzyonda VEBF'nün farklı düzeylerde olabileceği ve ayırıcı tanıda kullanılabileceği düşünüldü. Bu bilgilerden hareket ederek planladığımız

araştırma ile, ülkemizde sık görülen malign olmayan plevral effüzyonların ayırımında vasküler endotelial büyüme faktörünün yararlılığını araştırmak istedik.

MATERYAL ve METOD

Çalışma Ekim 2006 ve Mayıs 2007 tarihleri arasında prospektif olarak planlandı. Toplam 41 hastadan torasentez ile plevral sıvı alındı. Plevral effüzyon etyolojisi araştırılan veya plevral sıvı drenajı yapılan her hastaya torasentez öncesi bilgilendirilmiş onam formu verilerek okumaları sağlandı ve torasentez için onam verenlerin formu imzalamaları sağlandı. VEBF için alınan plevral sıvı, diğer testler için alınan sıvılarla beraber alındı. Bu hastaların 21'i tüberküloz plörezi, 10'u ise parapnömonik effüzyonlu idi. Light kriterlerine göre transuda özelliğinde olan plevral effüzyonu saptanan ve konjestif kalp yetersizliği tanılı 10 hasta da çalışmaya dahil edildi. Transüda-eksuda ayırımında LDH ve total protein, TP tanısında ADA düzeyleri halen kullanılmaktadır. LDH aynı zamanda sıklıkla bakılan bir enflamasyon belirteçidir. Bu nedenle alınan plevral sıvı örneğinde VEBF yanında; adenosin deaminaz (ADA), laktat dehidrogenaz (LDH), ve total protein düzeylerine de bakıldı. TP, PPE ve KKY olan hastalarda VEBF'in; ADA, LDH ve total protein düzeyleri ile olan ilişkisi karşılaştırıldı.

Etyolojiye göre plevral effüzyon tanımı

Tüberküloz plörezi: Plevra biyopsisinde 'kazeifiye granülatöz plevrit' saptanan olgular. →

MALIGN OLMAYAN PLEURAL EFFÜZYONLARIN AYIRIMINDA VASKÜLER ENDOTELYAL BÜYÜME FAKTÖRÜ

Tablo 1: PPE, TP ve KKY'li hastaların yaş, cinsiyet ve sigara içme özellikleri				
	n	%	%	p
Yaş ort±SD (min-mak)	25,42±13,05 (21-80)	32,50±23,00 (20-77)	67,90±9,08 (52-80)	0,010
Cinsiyet E/K*	20/1	8/2	9/1	0,410
Sigara E/H/B**	10/9/2	7/3/0	3/2/5	0,021

*E/K:Erkek/Kadın, **E/H/B:Evet/Hayır/Bırakmış, PPE: Parapnömonik efüzyon, TP: Tüberküloz, plörezi, KKY: Konjestif kalp yetersizliği

Tablo 2: PPE, TP ve KKY'li hastalarda ölçülen VEBF düzeyleri			
TP (Ortalama±SD)	PPE (Ortalama±SD)	KKY (Ortalama±SD)	p
473,74±294,23	366,74±473,73	-	0,163
473,74±294,23	-	44,87±60,85	0,001
-	366,74±473,73	44,87±60,85	0,007

Tablo 3: Plevral sıvıda bulunan ADA, LDH ve total protein düzeyleri ile VEBF arasındaki korelasyon			
	ADA	LDH	Total protein
Korelasyon katsayısı (r)	0,496	0,631	0,406
Probability (p)	0,001	0,001	0,008

Parapnömonik efüzyon: Klinik ve radyolojik olarak pnömoni tanısı konan, beraberinde aynı tarafta plevral efüzyon saptanan ve başka kronik hastalığı olmayan olgular.

Konjestif kalp yetersizliği: Light kriterlerine göre transuda özelliğinde plevral efüzyonu saptanan ve ekokardiyografide sol kalp yetersizliği saptanan olgular. Konjestif kalp yetersizliği olan ancak 'pseudo eksuda' özelliğinde efüzyon saptanan hastalar çalışmaya alınmadı.

VEBF ölçümü

Alınan plevra sıvısı, VEBF ölçümü yapılmak üzere, 3500 devirde 10 dakika santrifüj edildikten sonra, üstte kalan sıvı kısmı -70°C'de saklandı. VEBF düzeylerinin ölçümü, üretici firma klavuzunda anlatıldığı gibi VEGF-A ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) Kiti (Diacclone SAS-1 Bd A. Fleming-BP 1985-25020 Besançon-France, www.diacclone.com) kullanılarak yapıldı. Ölçüm tüm plevral sıvıların toplanmasını müteakiben toplu olarak yapıldı.

İstatistiksel analiz

İstatistiksel analizler SPSS 15.0 paket programı kullanılarak yapıldı. Plevral efüzyon VEBF düzeylerini karşılaştırmak için Kruskal-Wallis, grupların ikili karşılaştırılmasında Mann Whitney U test, VEBF düzeylerinin ADA, LDH ve total protein ile ilişkisini araştırmak için Pearson korelasyon testleri kullanıldı. Sonuçlar ortalama

± standart sapma olarak verildi. Yaş değerleri verilirken minimum-maksimum değerleri de verildi. Bu testlerde anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edildi

BULGULAR

Çalışmaya alınan hastaların yaş, cinsiyet ve sigara içme durumları Tablo 1'de verilmiştir. Gruplar arasında yaş ve sigara açısından farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu (yaş $p=0,010$; sigara $p=0,021$). İkili karşılaştırmalarda TP ile PPE grubu arasında fark bulunmazken (yaş $p=0,85$ sigara $p=0,39$); TP ve PPE ile KKY arasında yaş ve sigara açısından farklılık saptandı (sırasıyla; yaş $p=0,03$ sigara $p=0,04$ ve yaş $p=0,0001$ sigara $p=0,009$). Gruplar arasında cinsiyet istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,41$). Örneklem genişliğinin küçük olması ve gruplar içi regresyon katsayılarının eşit olmaması yüzünden kovaryans analizi uygulaması yapılmadı. Bu nedenle gruplar arasında yaş ve sigara arıtması yapılmadan sonuçlar değerlendirildi. TP'li hastalarda VEBF ortalama değeri; $473,74 \pm 294,23$ pg/ml, PPE'li hastalarda VEBF ortalama değeri; $366,74 \pm 474,73$ pg/ml ve KKY olan hastalarda VEBF ortalama değeri $44,87 \pm 60,85$ pg/ml bulundu. Gruplar arasındaki plevral sıvı VEBF düzeylerinin dağılımı Şekil 1'de görülmektedir. TP ve PPE saptanan olgularda plevral sıvı VEBF düzeyi, KKY'e bağlı transuda özelliğindeki sıvı düzeyinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (sırasıyla, $p=0,001$, $p=0,007$). Ancak TP ve PPE arasında plevral sıvı VEBF değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,16$) (Tablo 2). LDH, ADA ve total protein arasında VEBF ile en yüksek korelasyon, LDH ile saptandı ($r=0,631$, $p=0,001$) (Şekil 2). ADA ve total protein ile VEBF arasında korelasyon katsayıları ve olasılık değerleri sırası ile $r=0,496$, $p=0,001$ ve $r=0,406$, $p=0,008$ bulundu (Tablo 3).

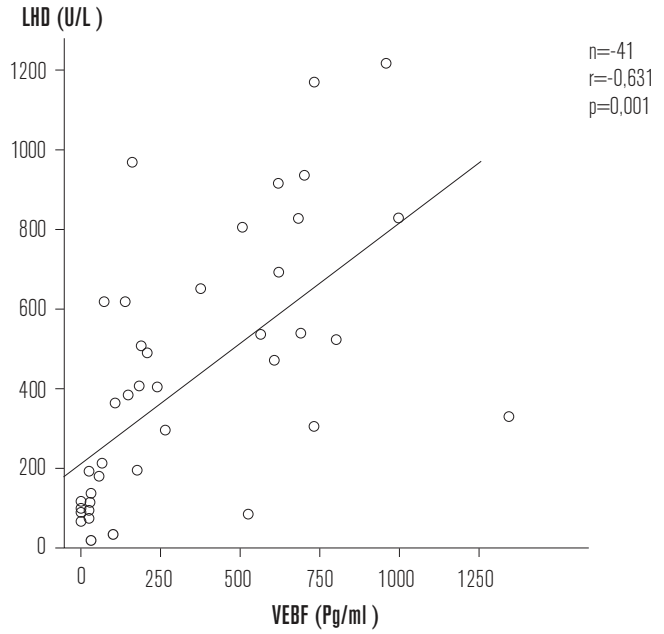
TARTIŞMA ve SONUÇ

Tüberküloz plörezi, ülkemizde eksudatif plevral efüzyonların en sık nedenidir.¹⁰ Transuda özelliğindeki KKY'ye bağlı efüzyon, eksudatif özellikteki TP ve PPE'den nispeten kolay ayrılabilmeyle birlikte; tüberküloz plörezi ile parapnömonik efüzyonların ayrımında zaman zaman zorluklar olmaktadır. Bu çalışmada; TP'ye bağlı efüzyonda VEBF düzeyleri, PPE'ye bağlı efüzyondaki VEBF düzeylerinden daha yüksek saptandı. Ancak TP ve PPE arasında plevral sıvı VEBF değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmadı. Bu nedenle, TP ve PPE ayrımında plevral sıvı VEBF ölçümü yararlı bulunmamıştır. Ancak KKY'ye bağlı plevral efüzyonda VEBF değeri, TP ve PPE'ye bağlı efüzyona göre oldukça düşük ve istatistiksel olarak farklı bulunmuştur. Dolayısıyla genel olarak transuda özelliğindeki plevral efüzyonların, eksuda özelli-

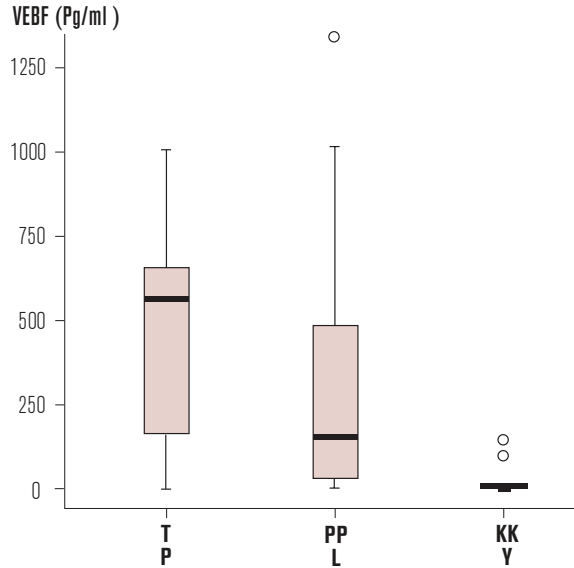
ğindeki effüzyonlardan ayırımında; VEBF'nin iyi bir belirteç olabileceğini düşünmekteyiz. Çalışmamızda, TP ve PPE grubu arasında yaş, cinsiyet ve sigara içme durumu açısından istatistiksel farklılık saptanmazken, KKY grubu ile önceki iki grup arasında yaş ve sigara içme durumu açısından istatistiksel farklılık saptandı. KKY genellikle ileri yaş grubunda görülürken; TP ve PPE genç yaşlarda daha sık görülmektedir. Yaş ve sigara içme durumunun ölçülen parametreleri teorik olarak etkileyebileceği düşünüldü, ancak örneklem genişliğinin küçük olması ve gruplar içi regresyon katsayılarının eşit olmaması yüzünden kovaryans analizi uygulaması yapılamadı. Bu nedenle gruplar arasında yaş ve sigara arıtması yapılmadan sonuçlar değerlendirildi. Bu konuyla ilgili önceki araştırmalarda yaş ve sigaranın dikkate alınmadığı görüldü^{7, 11-13} Sistemik dolaşımdan plazma ve inflamatuvar hücrelerin pleval boşluğa geçişindeki artış sonucu effüzyon oluşmaktadır. Eksudatif effüzyon artışına neden olan yollar tam olarak anlaşılacakla birlikte, bunda vasküler permeabilite artışına neden olan birçok mediyatör üretiminin rol oynadığı bilinmektedir.¹¹ Bu mediyatörlerden biri olan VEBF birçok hücrel elemandan sentezlenebilmektedir.

Vasküler endotelial, epitelial, mezotelial, inflamatuvar ve malign hücreler VEBF sentezleyebilmektedir.¹⁴⁻¹⁶ TP ve PPE'de inflamasyon süre ve şiddet açısından farklıdır ve inflamasyondan farklı lökosit subgrupları sorumludur. TP'de lenfositler, PPE'de ise polimorf nükleer lökositler major hücreler olarak rol oynar. Bu nedenle vasküler permeabilite artışı sonucu pleval effüzyon oluşumuna neden olan VEBF düzeylerinin, bu iki hastalık grubunda farklı düzeylerde olabileceği düşünülmüştür. Nitekim çalışmamızda TP'de VEBF düzeyleri, PPE'ye oranla daha yüksek olarak bulunmuştur. Ancak bu yüksekliğin istatistiksel olarak farklı olmaması nedeniyle tanısal bir yaklaşım sağlayamamaktadır. Bu iki hastalık grubunda VEBF düzeylerinin farklı bulunmaması, inflamatuvar yanıtta VEBF sentezinin ağırlıklı olarak vasküler endotelial hücrelerden yapılmasına bağlı olabilir. İster TP olsun, ister PPE olsun gelişen enfeksiyöz inflamasyon sonucu VEBF salınımında artış görülmektedir.

Araştırmamızda, LDH, total protein ve ADA ile VEBF arasında pozitif korelasyon bulundu. En güçlü korelasyon LDH ile VEBF arasında saptandı. LDH, inflamasyon nedeniyle gelişen eksuda özelliğindeki pleval sıvılarda transuda özelliğindeki sıvılara göre oldukça yüksek bulunmaktadır. Önceki çalışmalarda ve bu çalışmada gösterildiği gibi VEBF eksuda özelliğindeki sıvılarda yüksek saptanırken, transuda özelliğindeki sıvılarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur.^{7, 12, 13} LDH ile VEBF arasındaki pozitif korelasyonun nedeni her iki mediyatörün pleval inflamatuvar yanıtta ana belirteç olmalarından kaynaklan-



Şekil 1. Hasta gruplarında pleval sıvı VEBF düzeylerinin dağılımı



Şekil 2. Pleval sıvı VEBF düzeyleri ile LDH düzeyleri arasındaki ilişki

bilir. Total protein düzeyleri, VEBF'nin de etki ettiği vasküler permeabilite artışına bağlı eksuda özelliğindeki sıvılarda yüksek ve hidrostatik basınç artışına bağlı transuda özelliğindeki sıvılarda düşük bulunur. Bu durum total protein ile VEBF arasındaki pozitif korelasyonu açıklar.

Ağırlıklı olarak lenfosit, monosit ve makrofajlardan salınan ADA ise belli bir eşik değeri kullanılarak TP tanısında değerli olmasına rağmen, hem TP'de hem de PPE'de yüksek bulunmaktadır.^{17, 18} ADA ve VEBF yüksekliği arasında pozitif korelasyon olması, muhtemelen biri diğerinden bağımsız inflamatuvar belirteç olmalarından kaynaklanmaktadır. Tüberküloz plörezinin, parapnömonik effüzyonlardan ayırımında birçok mediyatör ve biyokimyasal belirteç önerilmiştir. Tüberküloz →

plörezerde, tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α), interferon-gama (IFN- γ) yüksek, malign plörezerde ise VEBF yüksek bulunmuştur.^{2, 19, 20} VEBF daha önceden tümör hücrelerinden salınan bir mediyatör olarak tanımlanmıştır. Ancak daha sonra akciğer epitelyumu gibi birçok normal hücrede de salındığı anlaşılmıştır.^{15, 16} VEBF bir çok hastalıkta enflamasyon alanında ortaya çıkmakta ve endotelial hücrelerden protein geçişini artırmaktadır. Vasküler permeabilite faktörü olarak da bilinen VEBF, vasküler permeabiliteyi artırmasının yanında, önemli bir angiogenik faktördür. VEBF, damarsal geçirgenliği artırma özelliği nedeniyle,

plevral boşlukta sıvı birikimini hızlandırmaktadır.^{21, 22} Eksudatif plevral effüzyon patogenezinde ve plevral inflamasyonda VEBF'nin rolü olması nedeniyle transuda-eksuda ayrımında kullanılabilir. VEBF, eksudatif effüzyonlarda, konjestif kalp yetmezliğine (KKY) bağlı oluşan plörezerden daha önce yapılan çalışmalarda da yüksek bulunmuştur.^{12, 13, 22, 23}

Sonuç olarak, VEBF, tüberküloz plörezi ile parapnömonik effüzyon ayrımında yararlı değildir, ancak transuda-eksuda ayrımında kullanılabilir. Bu konu ile ilgili olarak daha geniş hasta serilerine gereksinim vardır.

i	İLETİŞİM İÇİN: Yrd. Doç. Dr. Dilaver TAŞ GATA Çamlıca Göğüs Hastalıkları Kliniği, Acıbadem, Üsküdar, İSTANBUL dilavertas@gmail.com
✓	GÖNDERİLDİĞİ TARİH: 15 / 09 / 2008 • KABUL TARİHİ: 04 / 02 / 2009

KAYNAKLAR

- 1 Leung DW, Canchianes G, Kuang WJ, et al. Vascular endothelial growth factor is a secreted angiogenic mitogen. *Science* 1989; 246: 1306-1309.
- 2 Momi H, Matsuyama W, Inoue K, et al. Vascular endothelial growth factor and proinflammatory cytokines in pleural effusions. *Respir Med* 2002; 96: 817-822.
- 3 Lim SC, Jung SI, Kim YC, Park KO. Vascular endothelial growth factor in malignant and tuberculous pleural effusions. *J Korean Med Sci* 2000; 15: 279-283.
- 4 Kraft A, Weindel K, Ochs A, et al. Vascular endothelial growth factor in the sera and effusions of patients with malignant and nonmalignant disease. *Cancer* 1999; 85: 178-187.
- 5 Jankowska R, Porebska I, Dy_a T. Evaluation of vascular endothelial growth factor (VEGF) in neoplastic and tuberculosis effusions--preliminary results. *Pneumonol Alergol Pol* 2002; 70: 258-264.
- 6 Shu J, Sun G, Liu H, Liu J. Clinical utility of vascular endothelial growth factor in diagnosing malignant pleural effusions. *Acta Oncol* 2007; 46:1004-1011.
- 7 Cheng D, Rodriguez M, Perkett EA, et al. Vascular endothelial growth factor in pleural fluid. *Chest* 1999; 116: 760-765.
- 8 Light RW. Parapneumonic effusions and empyema. In: *Pleural Disease*, edited by Light RW, MD. Baltimore: Wilkins&Wilkins 1995; 129-153
- 9 Kamal AM, Najmunnisa N, Hardwick J, et al. Bacterial induction of pleural mesothelial monolayer barrier dysfunction. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2001; 281: L119-L125.
- 10 Özesmi M. Plevra Tüberkülozu. In: Kocabaş A. Ed. *Tüberküloz Kliniği ve Kontrolü*. Ankara Emel Matbaası 1991; 151-153.
- 11 Thickett DR, Armstrong L, Millar AB. Vascular endothelial growth factor (VEGF) in inflammatory and malignant pleural effusions. *Thorax* 1999; 54: 707-710.
- 12 Daniil ZD, Zintzaras E, Kiroopoulos T, et al. Discrimination of exudative pleural effusions based on multiple biological parameters. *Eur Respir J* 2007 Nov; 30: 957-964.
- 13 Kaya A, Poyraz B, Celik G, et al. Savas I. Vascular endothelial factor in benign and malignant pleural effusions. *Arch Bronconeumol* 2005; 41: 376-379.
- 14 Grove CS, Gary Lee YC. Vascular endothelial growth factor: the key mediator in pleural effusion formation. *Curr Opin Pulm Med* 2002; 8: 294-301.
- 15 Senger DR, Galli SJ, Dvorak AM, et al. Tumor cells secrete a vascular permeability factor that promotes accumulation of ascites fluid. *Science* 1983; 219: 983-985.
- 16 Berse, B, Brown LF, van de Water L, Dvorak HF, Senger DR. Vascular permeability factor [vascular endothelial growth factor] gene is expressed differentially in normal tissues, macrophages, and tumors. *Mol Biol Cell* 1992; 3: 211-220.
- 17 Ungere JPJ, Ooshuizen HM, Retief JH, Bissbort SH. Significance of adenosine deaminase activity and it's isoenzymes in tuberculous effusions. *Chest* 1994; 106: 33-37
- 18 Peterson T, Ojala K, Weber TH. Adenosine deaminase in the diagnosis of pleural effusions. *Acta Med Scand* 1984; 215: 299-304.
- 19 Ogawa K, Koga H, Hirakata Y, et al. Differential diagnosis of tuberculous pleurisy by measurement of cytokine concentrations in pleural effusion. *Tuber Lung Dis* 1997; 78: 29-34.
- 20 Xue K, Xiong S, Xiong W. Clinical value of vascular endothelial growth factor combined with interferon-gamma in diagnosing malignant pleural effusion and tuberculous pleural effusion. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci* 2007; 27: 495-497.
- 21 Roberts, WG, Palade GE. Increased microvascular permeability and endothelial fenestration induced by vascular endothelial growth factor. *J Cell Sci* 1995; 108: 2369-2379.
- 22 Light RW. Cytokines and the pleura. In: *Pleural Diseases*, 5th edition, edited by Light RW, MD: Wilkins&Wilkins 2007; 44-53.
- 23 Ziara D, Sielska-Spytek E, Dworniczak S, Oklek K, Kozielski J. VEGF [vascular endothelial growth factor] concentration in serum and pleural fluid of patients with pleural malignancy and pleural tuberculosis. *Pneumonol Alergol Pol* 2002; 70: 458-467.