



**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**VASKÜLER ENDOTELYAL BÜYÜME FAKTÖRÜNÜN
PLEVRAL EFÜZYONLARIN AYIRICI TANISINDAKİ ROLÜ,
RADYOLOJİK VE BİYOKİMYASAL PARAMETRELERLE
KORELASYONU**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Yeliz KARAKAN
GÖĞÜS HASTALIKLARI ve TÜBERKÜLOZ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Nazan BAYRAM**

Aralık – 2006

**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**VASKÜLER ENDOTELYAL BÜYÜME FAKTÖRÜNÜN
PLEVRAL EFÜZYONLARIN AYIRICI TANISINDAKİ ROLÜ,
RADYOLOJİK VE BİYOKİMYASAL PARAMETRELERLE
KORELASYONU**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Yeliz KARAKAN
GÖĞÜS HASTALIKLARI ve TÜBERKÜLOZ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Nazan BAYRAM**

**Bu tez, Gaziantep Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi tarafından
TF. 06. 04 proje numarası ile desteklenmiştir.**

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım tüm hocalarıma, tez çalışmamın tüm aşamalarında yardımlarını esirgemeyen tez danışmanım Yrd. Doç. Dr. Nazan BAYRAM'a ve bu çalışmanın gerçekleşmesi için yol gösteren, gerekli ortamı sağlayan, desteklerini esirgemeyen hocalarım Prof. Dr. Erhan EKİNCİ, Prof. Dr. Ayten FİLİZ, Doç. Dr. Öner DİKENSÖY, Doç. Dr. Hasan BAYRAM, Yrd. Doç. Dr. Osman ELBEK ve Uzm. Dr. Meral UYAR'a, laboratuvar çalışmalarındaki yardımlarından dolayı Doç. Dr. Binnur ERBAĞCI, Arş. Gör. Dr. Nurdan ÖZLÜ CEYLAN'a, istatistik aşamasındaki yardımlarından dolayı Uzm. Dr. Neriman AYDIN'a, tüm çalışma arkadaşlarıma ve her zaman olduğu gibi uzmanlık eğitimim boyunca da büyük desteğini gördüğüm aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Yeliz KARAKAN

Aralık – 2006

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	I
İÇİNDEKİLER	II
ÖZET	III
ABSTRACT	IV
KISALTMALAR	V
TABLO LİSTESİ	VII
ŞEKİL LİSTESİ	VIII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Plevra	2
2.1.1. Plevranın anatomi ve histolojisi	2
2.1.2. Plevranın fizyolojisi	4
2.1.3. Plevral sıvının oluşumu	5
2.1.4. Plevral sıvının emilimi	6
2.1.5. Plevral efüzyon patogenezi	6
2.1.6. Plevral efüzyonda tanısal yaklaşım	8
2.1.6.1. Klinik özellikler	8
2.1.6.2. Radyolojik değerlendirme	9
2.1.6.3. Torasentez	11
2.1.6.4. Plevral sıvının değerlendirilmesi	12
2.1.6.5. Torasentezle tanı konulamayan olgularda tanı yaklaşımı	24
2.2. Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF)	26
2.2.1. VEGF ailesi ve üyeleri	26
2.2.2. VEGF'nin reseptörleri	27
2.2.3. VEGF'nin salınımında rol oynayan faktörler ve fonksiyonları	29
3. GEREÇ VE YÖNTEM	32
4. BULGULAR	37
5. TARTIŞMA	51
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	58
7. KAYNAKLAR	59

ÖZET

VASKÜLER ENDOTELYAL BÜYÜME FAKTÖRÜNÜN PLEVRAL EFÜZYONLARIN AYIRICI TANISINDAKİ ROLÜ, RADYOLOJİK VE BİYOKİMYASAL PARAMETRELERLE KORELASYONU

Dr. Yeliz KARAKAN, Uzmanlık Tezi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı
Tez Yöneticisi: Yrd. Doç. Dr. Nazan BAYRAM
Aralık 2006, 70 sayfa

Plevral efüzyon sık görülen fakat ayırıcı tanısında güçlüklerin yaşandığı bir klinik problemdir. Daha önce yapılan çalışmalar, vasküler endotelial büyüme faktörünün (VEGF) eksüdatif efüzyonların oluşumunda rol oynadığını, malign ve inflamatuvar nedenlerle oluşan efüzyonlarda da yüksek bulunduğunu ortaya koymuştur. Bu çalışmada VEGF'nin plevral efüzyonların ayırıcı tanısındaki rolü, ayrıca radyolojik bulgular ve plevral sıvının biyokimyasal özellikleri ile korelasyonunun olup olmadığının araştırılması amaçlandı.

Çalışmaya plevral efüzyonu olan 97 hasta alındı. Plevral sıvıda VEGF seviyeleri, 17 akciğer kanseri, 25 akciğer dışı malignite, 9 mezotelyoma, 14 pnömoni, 8 tüberküloz, 6 diğer nedenlere bağlı eksüdatif ve 18 transüdatif efüzyonu olan hastada ELİSA (enzimli immunolojik yöntem) ile ölçüldü.

VEGF seviyeleri eksüdatif efüzyonlarda transüdatif olanlara göre ($p<0.001$) ve malign kaynaklı efüzyonlarda benign kaynaklı olanlara göre ($p<0.001$) oldukça yüksek bulundu. VEGF'nin, glukoz seviyesi ve pH ile negatif, LDH, protein, kolesterol seviyeleri ($p<0.001$), hematokrit değeri ve eozinofil sayısı ($p<0.05$) ile pozitif korelasyonu olduğu, masif plevral efüzyonlarda masif olmayanlara göre ($p<0.001$), plevral kalınlaşmanın olduğu gruplarda olmayanlara göre ($p<0.001$) daha yüksek bulunduğu görüldü.

Sonuç olarak, plevral sıvı VEGF seviyelerinin gruplar arasında overlaplerinin olması sebebiyle tek başına kullanımının tanısındaki yararı kısıtlı görünmekle birlikte transüda-eksüda ve malign-benign efüzyon ayırımında diğer tanısal işlemlere ilave yararlı bir parametre olabilir. Plevral sıvıda VEGF seviyeleri inflamasyonun şiddeti ve malign invazyonun derecesi ile ilişkili olabilir.

Anahtar kelimeler: Plevral efüzyon, VEGF, Plevral kalınlaşma, Plevral sıvı miktarı

ABSTRACT

THE VALUE OF VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR IN THE DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF PLEURAL EFFUSIONS AND ITS CORRELATION WITH RADIOLOGIC AND BIOCHEMICAL PARAMETERS

Yeliz Karakan, MD, Residency Thesis, Department of Chest Diseases
Supervisor: Assist. Professor Nazan Bayram, MD
December 2006, 70 pages

Pleural effusion is a common clinical problem in which the differential diagnosis sometimes can be challenging. Previous studies demonstrated that vascular endothelial growth factor (VEGF) is increased in malignant and inflammatory etiologies and may contribute to the formation of exudative effusions. The aim of this study is to determine the levels of VEGF in the differential diagnosis of pleural effusions, and determine any correlation between VEGF, and the radiological findings and the biochemical features of the pleural fluid.

The study included 97 patients. The patients had exudative pleural effusion related to lung cancer (17), nonpulmonary malignancies (25), mesothelioma (9), pneumonia (14), tuberculosis (8) miscellaneous causes (6) and transudative effusion (18). VEGF levels in pleural fluid were measured by ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay).

VEGF levels were higher in exudative effusions with respect to transudative effusions ($p < 0.001$), in effusions related to malignancies vs benign causes ($p < 0.001$). VEGF was inversely correlated with pleural fluid glucose and pH levels and had positive correlation with LDH, protein, cholesterol levels ($p < 0.001$), hematocrit and eosinophil values ($p < 0.05$). VEGF levels were also higher in patients with massive effusions and pleural thickening (both $p < 0.001$).

In conclusion, the overlap of the VEGF levels between the groups may limit the value of using VEGF alone in differential diagnosis of pleural effusions, however it may be useful discriminating between malignant vs benign and exudative vs transudative effusions in addition to various methods. The VEGF levels in pleural fluid seem to be related to the degree of inflammation and pleural invasion.

Key words: Pleural effusion, VEGF, Pleural thickening, Pleural fluid amount

KISALTMALAR

ADA:	Adenozin deaminaz
ANA:	Antinükleer antikor
ARDS:	Akut solunum sıkıntısı sendromu
BAL:	Bronkoalveoler lavaj
bFGF:	Temel fibroblast büyüme faktörü
BK:	Beyaz küre
BT:	Bilgisayarlı tomografi
CA 19-9:	Karbonhidrat antijen 19-9
CA 15-3:	Karbonhidrat antijen 15-3
CA 125:	Karbonhidrat antijen 125
CABG:	Koroner arter by-pass greftleme
CEA:	Karsinoembriyonik antijen
CK:	Kreatin kinaz
CYFRA 21-1:	Sitokeratin 19
EGF:	Epidermal büyüme faktörü
ELİSA:	Enzyme-linked immunosorbent assay (Enzimli immunolojik yöntem)
FGF:	Keratinosit büyüme faktörü
Flk:	Fetal liver kinase
Flt:	Fms-like tyrosine kinase
FRC:	Fonksiyonel rezidüel kapasite
Hct:	Hematokrit
HDL:	Yüksek dansiteli lipoprotein
HIF-1:	Hypoxia inducible transcription factor-1 (Hipoksinin indüklediği transkripsiyon faktörü-1)
HU:	Hounsfield ünitesi
IFN-γ:	İnterferon gamma
KK:	Kırmızı küre
KKY:	Konjestif kalp yetmezliği
KDR:	Kinase-insert domain-containing receptor

LDH:	Laktat dehidrogenaz
LDL:	Düşük dansiteli lipoprotein
LE:	Lupus eritematozus
MR:	Manyetik rezonans görüntüleme
n:	Sayı
NO:	Nitrik oksit
NSE:	Nöron spesifik enolaz
NRP:	Neuropilin
PA:	Posteroanterior
PDGF:	Trombosit kaynaklı büyüme faktörü
PGE₂:	Prostoglandin E ₂
PIGF:	Plasental büyüme faktörü
PNL:	Polimorfonükleer lökosit
PS:	Plevra sıvısı
PS/S:	Plevra sıvısı/serum
PT:	Protrombin zamanı
PTE:	Pulmoner tromboemboli
PTT:	Parsiyel tromboplastin zamanı
RF:	Romatoid faktör
SLE:	Sistemik lupus eritematozus
TGF-β:	Transforming büyüme faktörü beta
TNF-α:	Tümör nekrozis faktör alfa
TPA:	Doku polipeptid antijen
TSA:	Total sialik asit
USG:	Ultrasonografi
VEGF:	Vasküler endotelyal büyüme faktörü
VCSS:	Vena kava süperior sendromu
VEGFR:	Vasküler endotelyal büyüme faktörü reseptörü

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Plevral efüzyonların nedenleri	7
Tablo 2. Amerika Birleşik Devletleri'nde plevral efüzyona neden olan hastalıkların insidansları	8
Tablo 3. Torasentezin rölatif kontrendikasyonları	12
Tablo 4. Plevral sıvının hücresel özellikleri	15
Tablo 5. Light kriterleri	15
Tablo 6. Transüdatif efüzyon nedenleri	16
Tablo 7. Eksüdatif efüzyon nedenleri	17
Tablo 8. Transüda-eksüda ayırımında kullanılan diğer parametreler	18
Tablo 9. Grupların demografik özellikleri	38
Tablo 10. Benign ve malign grupların demografik özellikleri	39
Tablo 11. Gruplara göre VEGF seviyeleri	40
Tablo 12. Benign ve malign gruplarda VEGF seviyeleri	41
Tablo 13. Gruplara göre biyokimyasal parametreler ve hücre içeriği	42
Tablo 14. Benign ve malign gruplarda plevral sıvı biyokimyasal parametreleri ve hücre içeriğinin karşılaştırılması	43
Tablo 15. VEGF'nin biyokimyasal parametreler ve hücre içeriği ile korelasyonu	44
Tablo 16. Grupların radyolojik bulguları	45
Tablo 17. Benign ve malign gruplarda radyolojik bulguların karşılaştırılması	46
Tablo 18. VEGF seviyesi ile plevral kalınlaşma ilişkisi	47
Tablo 19. Benign ve malign gruplarda VEGF seviyesi ile plevral kalınlaşma ilişkisi	48
Tablo 20. VEGF seviyesi ile plevral sıvı miktarı ilişkisi	49
Tablo 21. Benign ve malign gruplarda VEGF seviyesi ile plevral sıvı miktarı ilişkisi	50

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. VEGF ailesi ve reseptörleri	28
Şekil 2. Cinsiyet dağılımı	37
Şekil 3. Etyolojik dağılım	37
Şekil 4. Grupların dağılımı	38
Şekil 5. Gruplara göre VEGF seviyeleri	40
Şekil 6. Benign ve malign gruplarda VEGF seviyeleri	41
Şekil 7. VEGF seviyesi ile plevral kalınlaşma ilişkisi	47
Şekil 8. Benign ve malign gruplarda VEGF seviyesi ile plevral kalınlaşma ilişkisi	48
Şekil 9. VEGF seviyesi ile plevral sıvı miktarı ilişkisi	49
Şekil 10. Benign ve malign gruplarda VEGF seviyesi ile plevral sıvı miktarı ilişkisi	50

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Plevral efüzyon sık görülen klinik bir problemdir (1). Tüm tanısal işlemler yerine getirilse bile %10-15 olguya tanı konulamamaktadır (2). Vasküler permeabilite ve sıvı kaçağındaki artış, eksüdatif plevral efüzyon gelişimindeki en önemli mekanizmadır. Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) plevral efüzyon oluşumunda kritik bir role sahiptir (3).

Vasküler permeabilite faktörü olarak da bilinen VEGF, vasküler endotel hücrelerinde permeabiliteyi artırma ve anjiojenik özellikleri olan bir glikoproteindir. Bir çok normal hücre, tümör hücresi ve inflamatuvar hücre tarafından eksprese edilir (4).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda malign ve inflamatuvar nedenlerle oluşan eksüdatif plevral sıvılarda düzeyi yüksek bulunan VEGF'nin, ek parametrelerle birlikte tanıya yardımcı olabileceği (4) özellikle de malign ve benign nedenli plevral efüzyonların ayırıcı tanısında faydalı olabileceği ve bu konuda daha fazla çalışmaya gereksinim olduğu belirtilmiştir (5).

Plevral sıvıda total VEGF seviyesine, mezotel hücreleri ya da infiltre eden malign ve inflamatuvar hücrelerin ayrı ayrı katkıları tam olarak bilinmemekle birlikte ana kaynağın mezotel hücreleri olduğu düşünülmektedir (3).

VEGF serum değerleri, plevral sıvı değerlerine göre düşük bulunmuş, serum ve plevral sıvı değerleri arasında korelasyon bulunmamıştır. Bu nedenle serumdan plevral aralığa geçişinden çok, lokal salındığı, tümör progresyonu ve malign efüzyon oluşumunda da önemli rolü olabileceği ifade edilmiştir (6).

Bu çalışmada plevral efüzyonların ayırıcı tanısında, özellikle de malign ve benign kaynaklı plevral efüzyonların ayırımında vasküler endotelial büyüme faktörünün tanıya katkısının, radyolojik ve biyokimyasal parametrelerle korelasyonunun olup olmadığının araştırılması amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Plevra

2.1.1. Plevranın anatomi ve histolojisi

Plevra, göğüs kafesi, mediasten ve akciğer parenkimini örten seröz bir zarıdır. Pariyetal ve visseral yapraklar olarak ikiye ayrılır. İçte bulunan visseral yaprak akciğerlerin yüzeyi ile akciğeri oluşturan loblar arasındaki fissürleri örterken, dışta bulunan pariyetal yaprak tüm toraks boşluğunun iç yüzeyini örter. Örttüğü yüzeylere göre de kostal, mediastinal, diyafragmatik olarak alt gruplara ayrılır. Yapraklar hilusta birleşirler. Yüzeyleri normalde birbirleri ile yapışmayacak şekilde temas halindedir. İki yaprak arasında solunum esnasında akciğerlerin göğüs boşluğu içindeki hareketlerini kolaylaştırmak için az miktarda sıvı bulunur. Sıvının bulunduğu potansiyel aralığa plevral kavite denir. Sağ ve sol plevral kavite mediasten ile tamamen birbirinden ayrılır (7). Plevral boşluktaki sıvı yaklaşık olarak 0,1-0,2 mL/kg olup berrak ve renksiz görünümündedir, sıvıda 1,5 gr/dL'den daha az protein, çoğu monosit, az miktarda lenfosit, makrofaj, mezotel hücresi ve polimorfonükleer lökosit olmak üzere yaklaşık 1500 hücre/ μ L mevcut olup, eritrosit yoktur (8).

Plevral, perikardiyal ve peritoneal boşluklar gestasyonel dönemin üçüncü haftasında mezodermden biçimlenmeye başlar. Plevral boşluk akciğerin büyümesinden bağımsız olarak genişleyip, dokuzuncu haftada perikardiyal ve peritoneal boşluktan ayrılır.

Hem visseral hem de pariyetal plevra tek sıra mezotel hücreleri, bazal membran, kolajen ve elastik doku tabakalarının yanı sıra mikrodamarlar ve lenfatiklerden oluşur (8-10). Pariyetal plevra kalınlığı türlere göre farklılıklar gösterebilir. 20-25 μ m arasındadır. Küçük damarlardan plevral alana uzaklık ise 10-12 μ m kadardır. Pariyetal plevranın altında endotorasik bağ dokusu bulunur, kostal ve interkostal alanlarda kalınlığı 75-150 μ m arasında değişir. Visseral tabakanın kalınlığını bağ dokusu belirler. Visseral tabakanın görevi hava ile

şişen akciğerlerin geri dönüşünü düzenlemek ve fazla şişmesine engel olmaktır. Pariyetal ve visseral tabakayı döşeyen mezotel hücreleri tek sıralı yassı hücrelerdir. 6-12 µm çapındadırlar ve mikrovilluslar içerirler. Mikrovilluslar düzensiz dağılmıştır, visseral plevranın inferior ve pariyetal plevranın anterior ve inferior mediastinal kısımlarında daha fazla bulunurlar, çapları 0,1 µm, uzunlukları 0,5-1,9 µm arasında değişir. Mikrovillusların fonksiyonları tam olarak bilinmemekle birlikte plevra sıvısını emdiği ve visseral plevranın dayanma kapasitesini artırdığı, ayrıca hiyaluronik asitten zengin glikoprotein ağı oluşturma görevleri olduğu zannedilmektedir.

Mezotel hücreleri aktif hücrelerdir, stimuluslara cevap verirler. Biyokimyasal olarak tip I, II ve IV kollajen, elastin, fibronektin ve laminin üretirler. Fibroblast ve epitel hücrelerinin intermediyer filamentlerini eksprese ederler, ayrıca büyüme faktörleri üretirler (7).

Pariyetal plevra kan dolaşımını sistemik kapillerler aracılığı ile yapar. İnterkostal arterler kostal plevrayı beslerken, mediastinal plevrayı perikardiyofrenik arter besler. Diyafragmatik plevra ise süperior frenik ve m.üskülofrenik arter ile beslenir. Pariyetal plevranın venöz drenajı ise inferior vena kava veya brakioyosefalik alana açılan interkostal venler ile olur. Visseral plevranın kan temini ise bronşiyal arterlerden olup venöz drenajı pulmoner venler ile olur (7).

Visseral ve pariyetal plevranın lenfatik drenajı birbirinden farklıdır. Pariyetal lenfatik sistem pleural boşluktan lenfin drenajı için ana yoldur. Pariyetal plevranın mezotelyal yüzeyinde komşu submezotelyal tabakadaki lenfatik ağa lakünalar yoluyla bağlanan ve stomata adı verilen, 2-12 µm büyüklüğünde açıklıklar vardır. Pleural boşluğun farklı bölgelerindeki lenfatikler farklı lenf nodlarına drene olurlar. Kostal yüzeyden parasternal ve paravertebral lenf nodlarına, mediastinal yüzeyden trakeobronşiyal lenf nodlarına drenaj sağlanır. Pariyetal plevranın diyafragmatik yüzünün lenfatikleri abdominal lenfatiklerle ilişkilidir ve lenfatik akım abdomenden toraksa doğru olduğundan, abdominal infeksiyonlar kolaylıkla toraksa yayılabilir.

Pariyetal plevranın aksine visseral plevrada laküna ve stomatalar bulunmaz, buradaki lenfatiklerin plevral boşluktan çok pulmoner parenkime drene olduğu düşünülmektedir (11, 12)

Kostal ve diyafragmatik pariyetal plevrada duyusal sinir sonlanmaları vardır. Bu alanlardan biri uyarıldığında ağrı bitişik göğüs duvarında hissedilir. Diyafragmanın santral kısmı frenik sinir ile innerve edilir. Bu sinir stimüle edildiğinde ipsilateral omuzda hissedilen ağrı meydana gelir. Pariyetal plevranın aksine visseral lifler ağrı vermez, hoşça gitmeyen duyu hissi verir, innervasyonu da n. vagus dalları ve sempatik trunkus tarafından sağlanır. Plöretik göğüs ağrısı pariyetal plevradan kaynaklanır (7, 9, 11).

2.1.2. Plevranın fizyolojisi

İnsanda plevra fizyolojisi ile ilgili bilgiler daha çok hayvan deneylerine dayanmaktadır. Koyun ve tavşanlarda insandakine benzer şekilde kalın visseral plevra varlığı ve kanlanmanın bronşiyal arterden olması nedeniyle, insanda plevra fizyolojisine ait verilerin çoğu bu hayvanlarda yapılan araştırmaların sonuçlarına dayanmaktadır (7).

Plevral boşlukta fonksiyonel rezidüel kapasite (FRC) düzeyinde akciğerlerin elastik rekoil (geri çekim) gücüne karşı koyarak alveollerin sürekli açık kalmasını sağlayan negatif bir basınç vardır (13).

Plevral sıvı oluşumunda, sıvının geçtiği membran yüzeyine uygulanan hidrostatik ve onkotik basınçlar, sıvının geçtiği membranın kalınlığı ve sıvının kaynağını oluşturan vasküler sistemin plevral membrana uzaklığı rol oynar (7).

Normal koşullarda plevral sistemik damarlardan plevra boşluğuna ortalama 0,6 mL/saat hızla filtre edilen düşük protein içerikli plevral sıvı aynı hızla plevral lenfatiklerden absorbe edilir. Sağlıklı bir bireyde plevral sıvının oluşumu ya da emilimi arasında gelişebilecek bozukluklar plevral alanda aşırı sıvı birikimine neden olur (14).

2.1.3. Plevral sıvı oluşumu

Plevral kapillerler ve sıvı oluşumundaki rolleri

Plevral kapillerler ile plevral boşluk arasındaki sıvı hareketinin, Starling'in transkapiller değişim yasasına bağlı olduğu düşünülmektedir.

Starling denklemi plevraya uygulanırsa aşağıdaki denklem ortaya çıkar:

$$Q_f = L_p A [(P_{cap} - P_{pl}) - \sigma_d (\pi_{cap} - \pi_{pl})]$$

Q_f : Sıvı (su) hareketi

L_p : Membran filtrasyon katsayısı (hidrolik su iletkenlik katsayısı)

A : Membran yüzey alanı

P_{cap} : Kapiller hidrostatik basıncı

P_{pl} : Plevra hidrostatik basıncı

σ_d : Membranın solüt süzme katsayısı

π_{cap} : Kapiller onkotik basınç

π_{pl} : Plevra onkotik basıncı

σ_d değeri sıfır ile bir arasında değişmektedir. Bu değer sıfır olduğunda protein partikülleri membran porlarından rahatlıkla geçebilecek kadar küçük olup, albumin gibi büyük moleküllerin geçişi o kadar fazla olmaktadır. Tersine $\sigma_d=1$ olduğunda protein geçişi olmamaktadır. $0 < \sigma_d < 1$ ise protein geçişinde kısmi bir kısıtlanma var demektir (14, 15).

Pariyetal plevrada hidrostatik basınç 30 cm H₂O iken plevral basınç -5 cm H₂O dur, böylece net hidrostatik basınç farkı: $[30 - (-5)] = 35$ cm H₂O'dur ve bu basınç farkı kapillerlerden plevral boşluğa sıvının hareketini sağlar. Normalde az miktarda olan plevra sıvısı az miktarda protein içeriğine sahiptir ve 5 cm H₂O'luk bir onkotik basıncı vardır. Plazma onkotik basıncı 34 cm H₂O olup, net onkotik basınç farkı $34 - 5 = 29$ cm H₂O olur. Sonuç olarak net fark $35 - 29 = 6$ cm H₂O olup, sıvı pariyetal plevra kapillerlerinden plevral boşluğa bu basınçla geçmektedir. (7, 14, 15).

Akciğer interstisyumu ve plevral sıvı oluşumundaki rolü

Plevral boşluktaki sıvının çoğunun akciğer interstisyumundan kaynaklandığı gösterilmiştir (15). Hidrostatik basınç ve permeabilite artışına bağlı gelişen

akciğer ödemi ile ilgili yapılan deneysel çalışmalarda, ekstrasvasküler akciğer sıvısı kritik bir seviyeye ulaştığında plevral sıvının geliştiği gözlenmiştir (16). İnterstisyel sıvı seviyesinin artışı, subplevral interstisyel basınçta artışa yol açar. Visseral plevra kalın olmasına rağmen bariyerin zayıf olması nedeniyle, subplevral interstisyel basınç artınca sıvı visseral plevrayı geçer ve plevra boşluğuna girer (15).

İntratorasik lenfatiklerin ve kan damarlarının sıvı oluşumundaki rolleri

Torasik kanal hasarında lenf sıvısı plevral boşlukta birikerek şilotoraksa neden olur. Travma veya hastalığa bağlı toraks içi büyük damar hasarlarında da plevral boşlukta kan birikerek hemotoraksa neden olur (15).

Periton boşluğunun sıvı oluşumundaki rolü

Periton boşluğunda serbest sıvı varlığında diyafragmatik porlar aracılığıyla sıvı akışı periton boşluğundan plevral boşluğa doğru olur, çünkü plevradaki basınç daha düşüktür (17).

2.1.4. Plevral sıvının emilimi

Pariyetal plevradaki stomatalar aracılığı ile plevra boşluğu pariyetal plevradaki lenfatik damarlarla irtibat halindedir. Proteinler, hücreler ve diğer maddeler pariyetal plevradaki lenfatiklerle plevral boşluktan temizlenir (15). Plevra lenfatikleri, plevra sıvısı hacim artışına bağlı olarak akım hızlarını 20 kata kadar arttırabilmektedir (18). Kısmen lenfatik damarların düz kaslarının miyojenik ritmik kontraksiyonları ve kısmen de solunum hareketleri ile ilgili doku basıncı değişikliklerine bağlı olarak lenfatik aktivite pulsatil bir karakter gösterir (19). Sıvının plevra boşluğunun aşağı kısımlarında emilimi daha fazladır (14).

2.1.5. Plevral efüzyon patogenezi

Plevral sıvı oluşumu, emilim hızını geçtiğinde plevra sıvısı birikmeye başlar (15). Plevral sıvı hacim ve içeriği çok stabildir, ancak sıvı ve solut homeostazında büyük değişiklikler olduğunda bu durum ortaya çıkar (14).

Plevral sıvı oluşumunun artmasına ya da emiliminin azalmasına yol açan durumlar Tablo 1 de gösterilmiştir.

Tablo 1. Plevral efüzyonların nedenleri (15)

I. Plevral sıvı oluşumunun artması	II. Plevral sıvı emiliminin azalması
A. İnterstisyel sıvı oluşumunun artması 1. Sol ventrikül yetersizliği 2. Pnömoni 3. Pulmoner emboli	A. Pariyetal plevradaki lenfatik drenajın obstruksiyonu
B. Plevrada intravasküler basınç artması 1. Sağ veya sol ventrikül yetersizliği 2. Vena kava süperior sendromu (VCSS)	B. Sistemik vasküler basınç artışı 1.VCSS 2.Sağ kalp yetersizliği
C. Plevrada kapiller permeabilite artması 1. Plevral inflamasyon 2. Vasküler endotelyal büyüme faktörü artışı (VEGF)	C. Plevradaki aquaporin sistem hasarı
D. Plevral sıvı protein seviyesinin artışı	
E. Plevral basınç azalması 1. Atelektazi 2. Akciğer elastik geri çekim gücü artışı	
F. Periton boşluğunda sıvı artışı 1. Asit veya periton diyalizi	
G. Duktus torasikus hasarı	
H. Toraks içindeki kan damarlarının hasarı	

Plevral sıvı artışının en sık görülen sebebi akciğer interstisyumunda sıvı artışıdır, konjestif kalp yetersizliği, akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) ve parapnömonik efüzyonda bu mekanizma ile sıvı birikir (16).

Kalp yetersizliklerinde, VCSS ve perikardiyal efüzyonda olduğu gibi hidrostatik basınç farkı artarsa Starling denklemine göre sıvı oluşum hızı artar. Plevral permeabilitedeki genel artış membran filtrasyon katsayısında artış olarak yansır. Vasküler endotelyal büyüme faktörü seviyesindeki artışın da kapiller permeabiliteyi artırabileceği ve en azından birkaç durumda plevral sıvı birikimine neden olabileceği düşünülmektedir (20, 21). Onkotik basınç farkındaki azalma, atelektazi gibi nedenlerle plevral basınçtaki azalma, porlar aracılığıyla peritondaki sıvının geçişi gibi durumlarda da plevral sıvı oluşabilir (15, 17).

Yine plevral sıvının absorpsiyonunun azaldığı durumlarda plevral efüzyon gelişir ki, bunun en sık sebebi pariyetal plevradaki lenfatiklerin obstruksiyonudur, normal koşullarda artan sıvı miktarı karşısında lenfatikler akım hızını 700 mL/gün'e kadar çıkarabilirler (14). Lenfatikler sistemik venöz sisteme drene olduklarından, santral venlerde oluşacak basınç artışlarında akım da azalacak böylece plevral efüzyon gelişecektir (22). Membrandan su geçişini sağlayan bir protein çeşidi olan aquaporinlerin plevral boşlukta içe veya dışa sıvı hareketini engelleyip engellemediği net olarak bilinmemekle birlikte, aquaporin-1'in periton diyalizinde suyun transportunda major etkisi olduğu gösterilmiştir (23, 24).

2.1.6. Plevral efüzyonda tanısal yaklaşım

2.1.6.1. Klinik özellikler

Plevral efüzyon akciğer hastalıkları ya da sistemik hastalıklara bağlı olarak ortaya çıkabilir. Amerika Birleşik Devletleri'nde en sık plevral efüzyon nedenleri konjestif kalp yetmezliği, pnömoni ve kanserdir. Daha sonra ise pulmoner emboli, viral hastalıklar, koroner arter by-pass cerrahisi, siroz, karın içi organları tutan hastalıklar, kolajen vasküler hastalıklar ve tüberküloz gelmektedir (Tablo 2) (15).

Tablo 2. Amerika Birleşik Devletleri'nde plevral efüzyona neden olan hastalıkların insidansları (15)

Plevral efüzyona neden olan hastalık	İnsidans
Konjestif kalp yetmezliği	500 000
Parapnömonik efüzyon	300 000
Malign hastalıklar	200 000
Akciğer	60 000
Meme	50 000
Lenfoma	40 000
Diğer	50 000
Pulmoner emboli	150 000
Viral	100 000
Koroner arter by-pass cerrahisi	50 000
Asitin eşlik ettiği siroz	50 000
Gastrointestinal hastalıklar	25 000
Kolajen vasküler hastalıklar	6000
Tüberküloz	2500
Mezotelyoma	1500
Asbestoz	2000

Plevral efüzyonu olan olgularda öykü, belirti ve bulgular plevral efüzyona neden olan patolojiye ve sıvının miktarına bağlıdır. Bir çok hastada efüzyonla ilgili bir semptom bulunmaz. Semptomlar plevranın inflamasyonu, akciğer mekaniğinin bozulması, gaz değişiminin etkilenmesi ya da nadiren kardiyak outputun azalmasına bağlıdır. Plöretik göğüs ağrısı pariyetal plevranın inflamasyonunu gösterir, ağrı genellikle iyi lokalizedir, inflame olan bölgeyle uyumludur (15). Plevral inflamasyon ve akciğer kompresyonu nedeniyle kuru öksürük, büyük hacimli efüzyonlarda akciğer volümlerinin azalmasına bağlı olarak dispne ortaya çıkabilir, dispnenin ciddiyeti efüzyon miktarı ile korele değildir, diyafragma fonksiyonunun bozulmasına bağlıdır (25). Plevral efüzyon, bir hastalıktan ziyade bir çok hastalıkta ortaya çıkabilen bir bulgudur (26). Etiyolojiye bağlı olarak başka semptomlar da bulunabilir.

Fizik muayenede sıvı miktarı ile ilişkili olarak patolojik bulgular saptanabilir. Sıvı miktarı 300 cc'den az ise bulgu saptanmaz. Sıvı olan hemitoraksta eğer plevral basınç arttıysa interkostal aralıkların konkavitesinin kaybolması hatta konveksleşmesi söz konusu olabilir. Eğer bronş obstruksiyonu gibi bir nedenle o tarafta plevral basınç azaldıysa tam tersi olacaktır. Palpasyonda efüzyon olan tarafın solunuma katılımının az olduğu saptanır, vibrasyon torasik azalır veya kaybolur, palpasyonla kalp tepe atımının yeri de tespit edilerek mediastinal şift hakkında da bilgi sahibi olunabilir. Perküsyonla sıvının olduğu yerde matite alınır, oskültasyonda solunum sesleri azalır veya hiç duyulmaz, Sıvının üst kısmında ise sıvının basısı nedeni ile atelektatik (relaksasyon atelektazisi) akciğerden, seslerin artmış iletimine bağlı olarak, bronşial solunum sesi duyulabilir, ayrıca sıvı oluşumunun başlangıcında ya da azalması esnasında plevral frotman duyulabilir. İnflamasyonun olmadığı transüdatif efüzyonlarda frotman duyulmaz (15, 27).

2.1.6.2. Radyolojik değerlendirme

Plevra sıvılarının radyolojik görünümü, hastanın pozisyonuna, sıvının serbest ya da loküle olmasına ve miktarına göre değişir. Konvansiyonel radyografi, ultrasonografi ve bilgisayarlı tomografi plevral efüzyonların saptanmasında kullanılan görüntüleme yöntemleridir. İlk başvuru olan yöntem

posteroanterior (PA) ve lateral göğüs radyografisidir. Özellikle az miktarda plevral sıvısı olan vakaların tanısında lateral dekübitus pozisyonunda alınan grafiler, PA ve lateral grafilerden daha duyarlıdır (28, 29). Plevral sıvı başlangıçta akciğerin alt yüzeyi ile hemidiyafragma arasında toplanır. Subpulmoner plevral boşluktaki sıvı belli bir miktara ulaşıncaya önce posterior, daha sonra lateral kostofrenik sinüsü kapatır (30). PA radyografilerde plevral boşlukta sıvı birikmesine bağlı ilk bulgu kostofrenik sinüslerde küntleşmedir. Lateral kostofrenik sinüste küntleşmenin görülebilmesi için en az 175 mL sıvının birikmesi gerekir. Posterior kostofrenik sinüs lateral sinüsten daha derin olduğundan, az miktarda sıvılar lateral radyografilerde posterior sinüsün kapanması ile kolaylıkla saptanabilir (29). Sıvı miktarı arttıkça hemidiyafragma ve sinüslerin konturları silinir ve üst sınırında açıklığı yukarı bakan parabol şeklinde dansite artışı izlenir. Plevra sıvısı interlober fissürlere uzanabilir, fissür içinde loküle ya da serbest olmasına göre değişik radyolojik bulgular verir (30). Masif plevra sıvıları kalp konturlarının silinmesine, mediastende karşı tarafa doğru itilmeye yol açar, kollaps da varsa mediasten orta hatta kalır. Plevral malign mezotelyoma ve plevranın malign tümörle invaze olduğu durumlarda da masif sıvıya rağmen mediasten orta hatta kalır (31).

Plevra sıvısı az miktarda ise radyolojik tanısı zor olur. Bu durumda en duyarlı göğüs radyografisi lateral dekübitus'dur. 5-10 mL gibi çok az miktardaki sıvıları bile gösterebilir (32).

Ultrasonografi (USG)

X ışını içermeyen, noninvaziv, kolaylıkla uygulanabilen bir yöntemdir, tek dezavantajı tanıdaki duyarlılığın yapan kişinin deneyimine bağlı olmasıdır. Temel olarak plevral boşlukta serbest veya loküle sıvı varlığının gösterilmesinde, sıvı ile kalınlaşmanın ayırt edilmesinde, tanı amaçlı torasentezlerin ve plevral biyopsilerin yapılabileceği en uygun yerin saptanmasında kullanılır (33).

Bilgisayarlı tomografi (BT)

Bilgisayarlı tomografi günümüzde kullanılan, plevral boşluğu değerlendiren en iyi yöntemdir (34). Konvansiyonel göğüs radyografisi ve ultrasonografiye göre plevral sıvıyı plevral kalınlaşmadan ayırmada ve plevral duvarı tutan fokal

kitleleri saptamada üstündür. Ampiyem ile periferik akciğer apsesi ayırımında ve peritoneal sıvı koleksiyonunu, plevral efüzyondan ayırmada da yararlıdır (35).

Plevra sıvılarının dansiteleri, içeriğine bağlı olarak su ve yumuşak doku (0-100 HU) dansitesi arasında değişmektedir. Dansite ölçümleri ile transüda, eksüda ayırımını yapmak güçtür. Ender olarak şiloz sıvılarda dansite değerleri –17 gibi yağ ile uyumlu değerlerdedir. Plevral boşluğa akut kanamalarda ise plevral sıvı içinde yüksek dansiteli, hiperdens sıvı-sıvı seviyesi izlenir (36).

Malign-benign plevra sıvılarının ayırımında da BT'nin katkısı mevcuttur, plevrada çepeçevre kalınlaşma, kostal, mediastinal plevrada ve fissürlerde nodüler tarzda kalınlaşma, pariyetal plevranın 1 cm'den kalın olması, akciğer parenkiminde kitle, nodüller, mediastende lenf nodları gibi bulguların saptanması, göğüs duvarı veya mediastende invazyon görülmesi, sıvının öncelikle malign karakterli olduğunu düşündürür. BT'de sadece plevra sıvısının saptandığı durumlarda ise benign-malign sıvı ayırımını yapmak mümkün değildir (37).

Manyetik rezonans görüntüleme (MR)

Güvenli ve hassas bir görüntüleme yöntemi olmasına rağmen, plevral efüzyonu göstermede BT ve USG'ye üstün değildir (34). Hemorajik sıvıları ayırt etmek mümkün olabilir, ayrıca intravenöz kontrast madde verilmesi sonrasında plevral geçirgenliğin artmasına bağlı olarak, kontrast maddenin plevral boşluğa geçtiği de bildirilmiştir (38). MR incelemesi, plevra tümörlerinde, özellikle malign mezotelyomada göğüs duvarı diyafragma gibi komşu dokulara tümörün lokal yayılımının değerlendirilmesinde de tercih edilir. Plevranın fibröz tümörlerinde de spesifik tanı koyulabilir (39).

2.1.6.3. Torasentez

Radyolojik olarak plevral sıvının saptanması anormal bir bulgudur. Bilateral ve büyük olasılıkla transüdayı düşündüren olgular dışında, ultrasonografi ve lateral dekübitus grafide 10 mm'den fazla kalınlıkta sıvı saptanan her olguda tanısal amaçlı torasentez yapılmalıdır (15, 40). İngiliz Toraks Derneği, en son yayımlanan kılavuzunda torasentez için 21 gauge ince iğne ile 50 mL enjektör kullanımını önermektedir (40). Alınan plevral sıvının makroskopik, mikroskopik

ve biyokimyasal olarak değerlendirilmesi gerekir. Tam bir analiz için 50-100 mL sıvı yeterli olur (11). Torasentezin mutlak kontrendikasyonu yoktur (8). Rölatif kontrendikasyonlar Tablo 3'de görülmektedir.

Tablo 3. Torasentezin rölatif kontrendikasyonları (41)

<ol style="list-style-type: none">1. Kanama diatezi (Protrombin zamanı (PT) ve parsiyel tromboplastin zamanı (PTT) normalin iki katını aşmamışsa, trombosit sayısı da 25000/mm³den yüksekse acil ve zorunlu hallerde torasentez yapılabilir.)2. Sistemik antikoagülan tedavi3. Üremi4. Hasta ile kooperasyon kurulamaması5. Torasentez yapılacak cilt alanında infeksiyon olması

Torasentez düşük riskli bir yöntemdir. Komplikasyonları, pnömotoraks, hemotoraks, re-ekspansiyon pulmoner ödem, hava embolisi, plevrada infeksiyon, iğnenin giriş yolu üzerinde tümör implantasyonu olarak sıralanabilir. Prospektif bir seride komplikasyon oranı %11 olarak bildirilmiştir (42). Komplikasyonlar için risk faktörleri arasında, işlemi yapan hekimin deneyimsizliği, küçük ya da loküle efüzyonlar, kalın göğüs duvarı, hastanın işbirliği yapmaması sayılabilir (43). Ayrıca bradikardi, hipotansiyon ve kalp atım hacminin azalması ile kendini gösteren vazovagal refleks ortaya çıkabilir. Bulgular 1 mg atropinin intramüsküler yapılması ile ortadan kalkar. Bu durum nadir olarak görüldüğü için profilaktik atropine gerek yoktur, belirtiler ortaya çıkarsa uygulanır (41).

2.1.6.4. Plevral sıvının değerlendirilmesi

Makroskopik değerlendirme

Plevral sıvının tanısal değerlendirilmesinde sıvının görünümünün tanımlanması gereklidir (44).

Plevral sıvıların rengi, kokusu, karakteri tanıya yardımcı olabilir. Transüdatların tamamına yakını ve eksüdatların önemli bir kısmı berrak, saman sarısı renginde, visköz olmayan kokusuz sıvılardır. Bulanık sıvılarda genellikle hücre ya da lipit içeriği artmıştır. Santrifüj edilen sıvı halen bulanıksa lipit içeriği

artmış demektir. Şilotoraks ve psödoşilöz sıvılarda renk beyazımsıdır, eter damlatınca şilöz sıvılar berraklaşır fakat psödoşilöz sıvılarda değişiklik olmaz. Sıvının lipit analizi tanıda yardımcıdır, şilotoraksta kolesterol kristali bulunmazken trigliserid düzeyi yüksektir (>110 mg/dL), psödoşilötoraksta ise kolesterol düzeyi yüksektir (> 200 mg/dL) (8, 10).

Sıvının rengi çikolata gibi ise plevraya açılmış karaciğer amebiyazisi düşünülür.

Hemorajik sıvılarda renk kırmızıdır, beklemiş ise kahverengi olabilir. Plevra sıvısının hematokriti kan hemotokritinin %50'sinden fazla ise hemotoraks olarak değerlendirilir. Hemorajik sıvıya neden olan durumlar sıklıkla, travma, malignite ve pulmoner embolidir (8). Sıvıdaki hemotokrit değeri %1'den az ise anlamlı değildir (45). Sarı-yeşil renkli sıvılar romatoid plöreziyi düşündürürken, siyah renkli sıvılar aspergilloza bağlı olabilir. Berrak ya da kanlı viskoz sıvılar mezotelyomayı düşündürür, artmış viskozite hyalüronik asite bağlıdır (15). Ampiyemlerde de sıvının viskozitesi artar, püy görünümü olabilir. Anaerob mikroorganizmalara bağlı kötü koku saptanabilir, idrar kokusu varsa akla ürinotoraks gelmelidir. Plevral sıvıda yemek partiküllerinin saptanması özofagus rüptürünü düşündürür (8, 15).

Plevral sıvı mikroskopisi

Normalde plevral sıvı hücre miktarı $1000/\text{mm}^3$ 'ün altındadır ve mezotel hücre hakimiyeti vardır. Mezotel hücrelerinden sonra ise sıklıkla monositler ve lenfositler bulunur, polimorf nüveli lökosit miktarı ise genellikle düşüktür (11).

Noppen ve arkadaşlarının (46), torakoskopi ile yaptığı gerçek plevral sıvı volümünün ölçüldüğü ilk çalışmada toplam plevral sıvı volümü $0,26\pm 0,1$ mL/kg, total beyaz küre sayısı ise $1,716 \times 10^3$ hücre/mL olarak bulunmuştur, sigara içenlerde nötrofil sayısında ufak ama istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur.

Eritrosit miktarı $5000-10000/\text{mm}^3$ olduğu durumlarda plevra sıvısı kırmızı renk alır. $100000/\text{mm}^3$ 'den fazla eritrosit olduğunda sıvı belirgin hemorajik olur. Torasentez esnasında travmaya bağlı olarak sıvı hemorajik hal almış ise burada renk homojen değildir ve trombositlere de rastlanır.

Klasik olarak lökosit miktarı manuel olarak ölçülmesine karşın, son zamanlarda otomatik sayım cihazlarıyla da doğru sonuçlar alınabildiği gösterilmiştir (47). Transüda niteliğindeki sıvılarda $1000/\text{mm}^3$ 'ün altında iken, parapnömonik efüzyonlarda 10000 mm^3 'ün üzerindedir (48).

Transüdalarda baskın hücreler mezotel hücreleridir, eksüda karakterinde bir sıvıda %5'den fazla bulunması tüberkülozu ekarte ettirir (49). Akut pankreatit, pulmoner emboli, subfrenik abse ve parapnömonik efüzyonlarda ve transüdaların %10 kadarında polimorf nüveli lökosit hakimiyeti vardır (15). Tüberküloz ve malign efüzyonlarda lökosit sayısı $500-2500/\text{mm}^3$ arasındadır ve lenfosit oranı %90'ın üzerindedir. Koroner arter by-pass cerrahisi sonrasında gelişen efüzyonlarda da lenfosit hakimiyeti olur (50).

Plevral sıvıda eozinofili (>%10) saptanan durumlarda etyoloji saptanamayabilir. En sık rastlanan eozinofili nedeni plevral boşlukta kan ve hava bulunmasıdır (48). Benign asbestoz ve iyileşen plevral infeksiyonlarda da eozinofili görülebilir, ayrıca, dantrolen, bromokriptin, nitrofurantoin gibi ilaçlara bağlı sıvılarda, paragonimiyaz, kist hidatik, amebiyaz, askariyaz gibi infeksiyonlarda, Churg-Strauss sendromuna bağlı efüzyonlarda da eozinofiliye rastlanır, pulmoner emboliye bağlı gelişen hemorajik efüzyonlarda da görülebilir (15). Tüberküloz plörezide ve malign efüzyonlarda nadiren rastlanır (15, 51).

Plevral sıvıda bazofili (>%10) nadir rastlanan bir durumdur (8), karşılaşıldığında lösemilere bağlı tutulum akla gelmelidir (52).

Plevral sıvının hücresel özellikleri Tablo 4'de görülmektedir.

Tablo 4. Plevral sıvının hücresel özellikleri (11, 46, 47)
(İnsan ve hayvanlarda yapılan çalışmalardan derlenmiştir)

	Normal değerler	Patolojik değerler	Sık görülen durumlar
Volüm (mL/kg)	0.1-0.2		
Toplam hücre sayısı/mm ³	1000-5000	>5000	Tüm eksüdalar
KK/mm ³	-	>100 000	Malignite, travma, emboli
BK/mm ³	<1000	>10 000	Piyojenik infeksiyon
Hücre dağılımı (%)			
Mezotel	3-70	<10 veya yok	Tüberküloz
Monosit	30-75		
Lenfosit	2-30	>90	Tüberküloz, malignite
PNL	0	>50	Akut plörit
Eozinofil	0	>10	Asbestoz, pnömotoraks, iyileşmekte olan infeksiyon

Biyokimyasal değerlendirme

Plevral efüzyonu olan bir hastada torasentez ile alınan sıvının değerlendirilmesinde ilk adım, transüda-eksüda ayırımının yapılmasıdır. Plevral sıvılarda transüda-eksüda ayırımının yapılması önemlidir ve bunun için birçok test ve kriter ileri sürülmüş olmakla birlikte bu gün için altın standart Light kriterleridir (53). Aşağıdaki kriterlerden birinin bulunması sıvının eksüda karakterinde olduğunu gösterir, transüdalarda bu kriterlerden hiçbirisi bulunmaz. Light kriterleri Tablo 5’de görülmektedir.

Tablo 5. Light Kriterleri (53)

• Plevral sıvı/serum protein > 0.5
• Plevral sıvı/serum LDH > 0.6
• Plevral sıvı LDH > 2/3 serum normalinin üst sınırı

Klinik olarak transüda düşünölen ancak Light kriterlerine göre eksüda saptanan olgularda, serum-plevral sıvı protein veya albumin farkına bakılması önerilmektedir. Eğer serum-sıvı protein farkı 3.1 g/dL'den, albumin farkı ise 1,2 g/dL'den büyükse, bu sıvı büyük olasılıkla transüdadır, protein farkı ek tetkik gerektirmediğinden daha pratiktir (54). Transüda vasfında plevral efüzyona sebep olan durumlar Tablo 6'da, eksüda vasfında plevral efüzyona sebep olan durumlar Tablo 7'de görölmektedir.

Tablo 6. Transüdatif efüzyon nedenleri (2)

Konjestif kalp yetmezliğı	Hipoalbuminemi
Siroz	Atelektazi
Nefrotik sendrom	Sarkoidoz
Glomerülonefrit	Pulmoner emboli
Böbrek yetmezliğı	Vena kava süperior sendromu
Periton diyalizi	Meigs sendromu
Ürinotoraks	Konstriktif perikardit
Miksödem	Plevraya serebrospinal sıvı sızması

Tablo 7. Eksüdatif efüzyon nedenleri (2)

<p>Neoplastik hastalıklar Metastatik hastalıklar (akciğer, meme vb) Mezotelyoma Lenfoma</p> <p>İnfeksiyöz hastalıklar Bakteriyel infeksiyonlar Tüberküloz Fungal infeksiyonlar (aspergillozis, blastomikozis, koksidioidomikozis, kriptokokkozis, histoplazmozis) Paraziter infeksiyonlar (kist hidatik, amebiyazis, askariyazis, paragonimiyazis) Viral infeksiyonlar Diğer (aktinomikozis, nokardiyozis)</p> <p>Pulmoner emboli</p> <p>Kardiyovasküler hastalıklar Koroner arter by-pass cerrahisi Postkardiyak injuri sendromu Perikardiyal hastalık</p> <p>Gastrointestinal hastalıklar Pankreas hastalıkları (pankreatit, pankreas psödokisti) Subfrenik apse İntrahepatik apse İntrasplenik apse Özofagus perforasyonu Abdominal cerrahi Diyafram hernisi Endoskopik varis sklerozu Karaciğer transplantasyonu</p> <p>Kolajen vasküler hastalıklar Romatoid plörezi Sistemik lupus eritematozus İlaça bağlı lupus İmmünoblastik lenfadenopati Sjögren sendromu Ailevi Akdeniz ateşi Churg-Strauss sendromu Wegener granülomatozu</p>	<p>Kadın hastalıkları ve doğum Overin hiperstimülasyon sendromu Fetal plevral efüzyon Postpartum plevral efüzyon Meigs sendromu Endometriozis</p> <p>Lenfatik sistem hastalıkları Şilotoraks Sarı tırnak sendromu Lenfanjiyomiyomatozis</p> <p>İlaçlara bağlı plevra hastalıkları Nitrofurantoin Dantrolen Metiserjit Ergot alkaloidleri Amiodaron İnterlökin-2 Prokarbazin Metotreksat Klozapin Mitomisin Bleomisin Bromokriptin</p> <p>Diğer hastalıklar Asbeste maruz kalma Akciğer transplantasyonu Kemik iliği transplantasyonu Sarkoidoz Üremi Tuzak akciğer Radyasyona maruz kalma Suda boğulma Amiloidoz Torakotomi Elektrik yanıkları Ekstramedüller hematopoez Mediastinal kist rüptürü ARDS Whipple hastalığı Sifiliz İyatrojenik plevral efüzyonlar</p> <p>Hemotoraks İdiyopatik plevral efüzyonlar</p>
--	---

Tablo 8. Transüda-eksüda ayırımında kullanılan diğer parametreler (2)

Parametre	Transüda	Eksüda
Dansite	< 1016	>1016
Protein	<3 gr/dL	>3 gr/dL
PS / S protein	<0,5	>0,5
Albumin farkı	>1,2	<1,2
LDH	<200 İU	>200 İU
PS / S LDH	< 0,6	>0,6
Kolesterol	<60 mg/dL	>60 mg/dL
PS / S Kolesterol	<0,3	>0,3
HDL / LDL	> 0,6	<0,6
PS / S bilirubin	<0,6	>0,6
Alkalen fosfataz	<75 İU/dL	>75 İU/dL

PS: Plevra sıvısı
PS/S: Plevra sıvısı / Serum
Albumin Farkı: Serum ve plevra sıvısı albumin farkı

Total protein

Total protein, pleural sıvıların transüda-eksüda ayırımında uzun süredir kullanılmaktadır (55, 56). Eksüdatif sıvılarda 3 gr/dL üzerinde protein değerleri olduğu bildirilmekle beraber günümüzde en sık kullanılan parametre pleural sıvı/serum protein oranıdır. Bu oran 0.5'in üzerindeyse sıvı eksüdatif sıvıdır. Protein ölçümü diğer parametrelerle birlikte kullanılmazsa yararlılığı azdır (57).

Albumin

Eksüdatif sıvılar inflamasyon, hasar veya lenfatik obstrüksiyon sonucu ortaya çıkmaktadır. İnflamasyona bağlı pleural mikrovasküler endotelin bozulması sonucu, yüksek protein içerikli serum pleural boşluğa sızarak pleural sıvıya neden olmaktadır. Bu şekilde gelişen pleural sıvı ile serum arasında protein farkı azalmaktadır. Transüdatif sıvılar ise sistemik faktörlere bağlı olarak kapillerlerdeki artmış hidrostatik basınç veya azalmış onkotik basınç nedeniyle gelişmekte ve mikrovasküler endotel sağlam olduğundan pleural sıvı ile serum arasındaki protein farkı devam etmektedir (8, 58).

İlk kez Roth ve arkadaşları (59), çalışmalarında serum-plevra sıvısı albümin farkına bakarak farkın 1.2 g/dL veya daha az olmasının eksüda lehine olduğunu ileri sürmüşlerdir (duyarlılık %95, özgüllük %100).

Plevral sıvıların transüda-eksüda ayırımında Light kriterlerine göre albümin farkının üstün olmadığı ancak özellikle diüretik kullanan olgularda plevral sıvının doğru sınıflandırılmasında katkısı olduğu bildirilmektedir (45).

Glukoz

Plevral sıvıda glukoz düzeyi 60 mg/dL'den yüksektir (56). Eğer 60 mg/dL'nin altındaysa tüberküloz plörezi, malign efüzyon, romatoid artrit bağılı efüzyon ya da komplike parapnömonik efüzyon akla gelmelidir (45, 55). Düşük glukozun diğer nadir nedenleri arasında paragonomiyazis, hemotoraks, Churg-Strauss sendromu, lupus plöritisi ve özofagus rüptürü sayılabilir (55).

Laktat dehidrogenaz (LDH)

Plevra sıvı LDH düzeyi transüda-eksüda ayırımında yararlı olmasına rağmen, eksüdatif sıvıların ayırıcı tanısında yararlı bir parametre değildir. LDH aktivitesi plevral sıvının hücresel içeriği ile ilgilidir, hemorajik ve nekrotik materyal içeren sıvılarda düzeyi etkilenir (55, 56). Ayrıca inflamasyonun güvenilir bir göstergesidir (45, 55). LDH'nin 5 izoenzimi vardır. Cobben ve arkadaşları (60), transüda-eksüda ayırımında izoenzim paternlerinin farklı olduğunu ancak plevral sıvıların sınıflandırılmasında katkısı olmadığını belirtmişlerdir.

Amilaz

Plevral sıvıda yüksek amilaz düzeyleri bulunduğunda, pankreatik hastalık, malign tümör veya özofagus rüptürü araştırılmalıdır (61).

Kreatin kinaz (CK)

Adenokanserlerde ve anaplastik karsinomaya bağılı plevral sıvısı olan olgularda, plevral sıvıda artmış CK BB düzeyleri bildirilmiş (62).

Lizozim

Düşük molekül ağırlıklı bakteriyolitik bir enzim olup, tüberküloz plörezilerde malign hastalıklar, konnektif doku hastalıkları ve kalp yetmezliğine bağılı oluşan sıvılara göre yüksek saptanmıştır (63, 64).

Adenozin deaminaz (ADA)

ADA, adenozinin inozine dönüşümünü katalizleyen bir enzimdir ve tüberküloz plörezilerde düzeyi artmaktadır (55). Plevral sıvı ADA düzeyi 40 U/L'nin altındaysa tüberkülozdan uzaklaşılırken, 70 U/L'nin üstündeysen tüberkülozun öncelikle düşünülmesi gerektiği bildirilmektedir, Strankinga ve arkadaşları (65), tüberküloz efüzyonda ADA düzeyi 53 UL'nin üzerindeyse özgüllüğün %87, duyarlılığın %100 olduğunu bildirmişlerdir. Tüberküloz prevalansının yüksek olduğu ülkelerde, 35 yaş altı kişilerde ADA düzeyi 47 U/L'nin üzerindeyse plevra biyopsisine gerek olmadığı bildirilmektedir (66). ADA'nın ADA₁ (ADA_{1m}, ADA_{1c}) ve ADA₂ olarak iki izoenzimi mevcuttur, ADA₁ izoenzimi tüm hücrelerde bulunurken, ADA₂ monosit-makrofaj aktivasyonunu yansıtmaktadır. Tüberküloz efüzyonda ADA₂ artarken, ampiyem ve parapnömonik sıvılarda ADA₁'in arttığı bildirilmektedir (67). ADA ayrıca lenfoma, ampiyem, romatoid artrit, maligniteler ve intrasellüler infeksiyonlarda da artma eğilimindedir (55).

Bilirubin

Bilirubin transüda-eksüda ayırımında yararı araştırılmış ve 0.6 üzerindeki bilirubin oranının eksüda lehine olduğu bulunmuştur (duyarlılık %96, özgüllük %83) (68). Transüda-eksüda ayırımında yararlı bir parametre olabilir ancak Light kriterlerinden üstün değildir.

Kolesterol ve trigliserid

Plevra kolesterol düzeyi transüda-eksüda ayırımında kullanılmıştır, Costa ve arkadaşları (69), kolesterol için sınır değeri 45 mg/dL aldıklarında duyarlılığın %90, özgüllüğün %100 olduğunu saptamışlardır. Hamm ve arkadaşları (70), transüda-eksüda ayırımında plevral sıvı/serum kolesterol oranını eksüdatif sıvılar için 0.3'ün üzeri aldıklarında, %6 olguda hatalı sınıflama yapılmış ve bir katkı sağlamamıştır.

Plevral sıvı süt gibi veya bulanık görünümlü olduğunda santrifüj edilip supernatantın değerlendirilmesi gerekir, eğer supernatant berraklaşıyorsa sıvı ampiyemdir, bulanık ise şilotoraks ya da şiliform sıvıdır (55). Şilotoraks tanısı için plevral sıvıda trigliserid düzeyi ölçülmelidir, 110 mg/dL'nin üzerindeyse şilotoraks, 50 mg/dL'nin altındaysa şilotoraks değildir. Eğer düzey 50-110 mg/dL

arasındaysa lipoprotein analizi istenmelidir, analiz ile şilomikron saptanırsa sıvıya şilotoraks denilebilir, yüksek lipit içeriği büyük miktarda kolesterol veya lesitin-globulin komplekslerinin birikimine (şiliform sıvı) bağlı da olabilir. (71).

pH

Normal plevral sıvı pH'ı, serum-plevra bikarbonat farkı nedeniyle 7.60 civarındadır. Plevral sıvı pH'ının 7.30'un altında olması, normal kan pH'ı ile birlikte ise genelde düşük sıvı glukoz düzeyi ile de birlikte (72). Transüdalarda pH genelde 7.40-7.50 arasında iken, eksüdalarda çoğunda 7.30-7.45 arasındadır. 7.30'un altındaki pH durumlarında, özofagus rüptürü, ampiyem, romatoid artrit, malignite ve tüberküloza bağlı plörezi düşünülmalıdır (8). Malign sıvılarda düşük pH genellikle kötü prognoz ve plörodezis başarısızlığı ile birlikte (73). Parapnömonik efüzyonlarda pH'ın 7'den düşük olması tüp torakostomi endikasyonudur, 7.2'den büyük olması ise prognozun iyi olacağını gösterir, drenaja gerek yoktur (74). Romatoid artritli sıvıların pH'ı genellikle 7.2'den düşük olur, lupusa bağlı sıvılarda ise 7.35'in üzerindedir (75).

Gamma interferon (IFN- γ)

Gamma interferon, tüberküloz plörezilerde CD4+ lenfositlerden salgılanmakta ve plevranın savunma mekanizmalarından birini oluşturmaktadır (15). Tüberküloz plörezilerde gamma interferon düzeyinin yüksek olduğu, duyarlılığının %99, özgüllüğünün ise %98'e kadar çıktığı bildirilmiştir (76, 77). Plevral sıvıda yüksek interferon gamma düzeyi parapnömonik sıvılar, malign mezotelyoma, pulmoner emboli, lösemi, lenfoma ve nöroblastomada da görülebilmektedir, bu olguların ayırımında Köktürk ve arkadaşları (78), plevral sıvı/serum interferon gamma oranına bakılarak sınır değer 20 alındığında tüberküloz ve tüberküloz dışı etyolojilerin ayırımının yapılabileceğini ileri sürmektedirler.

Tümör belirteçleri

Malign plevral sıvıların tanısı, sitolojik değerlendirme ya da plevral biyopsi örneğinde malign hücrelerin görülmesi ile konmaktadır. Bu incelemelere rağmen %20 vakada tanı koyulamamaktadır. Son yıllarda malign plevra sıvılarında tanı oranını arttırmak için bir çok tümör belirteçi araştırılmaktadır, fakat ayırıcı tanıdaki rolleri tam olarak ortaya konamamıştır.

Karsinoembriyonik antijen (CEA)

Plevral sıvıların tanı ve prognozunun belirlenmesinde en sık kullanılan belirteçlerdendir, malign sıvılarda benign sıvılara göre daha yüksek değerlerde tespit edilmektedir, önceleri kolorektal kanserlere özgü olduğu düşünülen CEA'nın daha sonra meme, pankreas, over tümörlerinde, kolitis ülseroza, sigara içimi, parapnömonik sıvı ya da ampiyem gibi bazı benign durumlarda da değişik düzeylerde yüksek çıkabileceği gösterilmiştir.

Karbonhidrat antijen 19-9 (CA 19-9)

Pankreas, mide, kolon, rektum, meme ve akciğer kanserlerinde yüksek bulunan bir tümör belirteçidir, malign-benign sıvı ayırımında düşük duyarlılığa sahip iken yüksek özgüllüğe sahiptir. Akciğer kanserine bağlı plevral sıvılarda malign mezotelyomaya bağlı sıvılardan daha yüksek olduğu bildirilmektedir.

Karbonhidrat antijen 15-3 (CA 15-3)

Özellikle primer veya metastatik meme kanserinde yüksek olduğu bilinmesine rağmen, pankreas, akciğer, over, karaciğer ve kolorektal kanserlerde ve bazı benign meme hastalıklarında da yüksek bulunabilir. Plevral sıvıda CEA ve CA 19-9 seviyeleri normal iken CA 15-3 değerinin yüksek bulunması halinde malign mezotelyomanın düşünülmesi önerilmektedir.

Karbonhidrat antijen 125 (CA 125)

Malign-benign sıvı ayırımında tek başına katkısı yoktur.

Sitokeratin 19 (CYFRA 21-1)

Son yıllarda malign-benign sıvı ayırımındaki tanı değeri araştırılmakta olup, özellikle skuamöz hücreli akciğer kanserinde diğer histopatolojik tiplere göre daha yüksek saptanan CYFRA 21-1'in, malign mezotelyomada da yüksek değerleri saptanmaktadır.

Nöron spesifik enolaz (NSE)

Nöroendokrin kökenli tümörlerde arttığı bilinmektedir. Malign-benign sıvı ayırımında tanı değeri düşük olup, küçük hücreli akciğer kanserinde diğer histopatolojik tiplere göre daha yüksek değerler saptanmaktadır.

Doku polipeptid antijen (TPA)

Hücre siklusunun S ve M fazında sentezlenmektedir. Antijenin konsantrasyonu hücre bölünmesinin ve tümörün agresifliğinin bir göstergesi

olarak kabul edilmektedir. Malign-benign sıvı ayırımında yararlı olup olmadığı konusunda değişik sonuçlar vardır.

Ferritin

Malign sıvılarda ferritin düzeyleri yüksek bulunmuş olmasına karşın bazı çalışmalarda yararlı olmadığı da gösterilmiştir.

Total sialik asit (TSA)

Plevrayı implante eden malign hücreler tarafından salgılanan, sialik asit plevral kapillerlerden difüzyonla plevral sıvıya geçmektedir. Malign-benign sıvıların ayırımında yararlı olabileceğini bildiren çalışmalar olduğu gibi fark olmadığını bildirenler de vardır.

Hyaluronik asit

Malign mezotelyomalı olgulardaki artmış viskoziteden sorumlu tutulmaktadır. Ancak hyaluronik asit'in sadece malign mezotelyomada değil, diğer malign hastalıklarda ve inflamatuvar olaylarda da arttığı bildirilmektedir. Plevral sıvıda CEA düşük ve hyaluronik asit düzeyi yüksekse malign mezotelyomayı diğer kanser tiplerinden ayırabileceği bildirilmektedir (71).

Plevral sıvının mikrobiyolojik değerlendirilmesi

Eksüda karakterindeki plevral sıvılarda ayırıcı tanı açısından mikrobiyolojik incelemeler yapılmalıdır. Plevra sıvısı normalde steril olduğundan santrifüj edilen sıvıda gram boyama, asid-fast ve fungal boyalarla bakteri, mantar saptanması veya aerobik, anarobik, tüberküloz veya fungal kültürlerde mikroorganizmaların üretilmesi plevral infeksiyonun göstergesidir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada tüberküloz plörezide, sıvıda aside rezistan bakteri %2-10 pozitifken, kültür pozitifliği %12.5 bulunmuştur (79).

İmmunolojik testler

Plevral sıvıda romatoid faktör (RF) titresinin, 1:320 ve serum titresine eşit ya da daha büyük olması büyük olasılıkla romatoid artrite bağlı sıvıyı gösterir (15). Plevral sıvı antinükleer antikor (ANA) titresinin, 1:160'dan ya da plevra sıvı/serum ANA oranının 1'den büyük olması lupusa bağlı plevral efüzyonu düşündürürken, plevra sıvısında LE hücresinin bulunması lupus için tanı koydurucudur (80).

Plevral sıvının sitolojik değerlendirilmesi

Malig n efüzyonlu hastalarda oldukça hızlı, etkin, ucuz ve noninvaziv bir yöntemdir. Sitoloji ile malig n plörezi tanısının farklı serilerde %40-87 arasında koyulabildiği bildirilmiştir (15). Sitoloji ile adenokarsinom tanısı koyulması kolay iken squamoz kanserde, Hodgkin hastalığında ve sarkomlarda bu yolla tanı daha zordur. İncelemenin üç kez tekrar edilmesi tanı olasılığını artırır (8, 15, 45, 81).

2.1.6.5. Torasentezle tanı konulamayan olgularda tanı yaklaşımı

Plevral efüzyonu olan olgularda torasentezle tanıya gidilememişse, bir sonraki aşama bilgisayarlı tomografi (BT) olmalıdır. Olası bir pulmoner emboli, mediastinal patolojiler ve pulmoner infiltratların bu şekilde daha iyi değerlendirilmesi mümkün olacaktır. Eğer buradan da bir sonuca gidilememişse yapılacak olan şey, ya hastayı izlemek, ya da kapalı plevra biyopsisi, torakoskopi gibi invaziv işlemlere yönlendirmektir. Eğer hasta düzeliyor ve parenkimal infiltratlar yoksa gözlem en iyi yoldur. Plevral efüzyonlarda %15 olguda etyoloji bulunamadığı unutulmamalıdır.

Kapalı plevra biyopsisi

Kapalı plevra biyopsisi Abrams ya da Cope iğneleri ile yapılabilir. Son dört dekattan beri özellikle tüberküloz plörezi tanısında en çok kullanılan yöntemdir. Ancak günümüzde daha noninvaziv olan ve oldukça duyarlı olan ADA gibi plevral belirteçler vardır. Kapalı plevra biyopsisi ile tüberküloz plörezi tanısı olguların yaklaşık %70'inde koyulabilirken, 6 veya daha fazla biyopsi alınması ya da birden fazla biyopsinin tekrar edilmesi durumunda bu oran %80'e çıkar. Plevral biyopsi malig n efüzyon tanısında sıvı sitolojisi kadar duyarlı değildir. Sitoloji negatif olguların çok azında biyopsi ile tanı koyulabilir. Ancak sitoloji negatif olan olguların %90'dan daha fazlasında torakoskopi ile tanı koyulabilir ve mezotelyomada daha üstündür (15). Kapalı plevra biyopsisi sitoloji negatif olan ve malignite düşünölen olgularda torakoskopinin yapılamadığı durumlarda yapılmalıdır.

Yine de tek başına kapalı plevra biyopsisinin %20 olguda tanı koydurucu olduğu da unutulmamalıdır (82).

Bronkoskopi

Düzelme izlenmeyen ve tanı konulamayan olgularda, masif plevral efüzyon, akciğer grafisi veya tomografide infiltrasyon, hemoptizi veya mediasteninin sıvının olduğu tarafa çekilmesi durumlarından birisi varsa faydalı olabilir (9).

Torakoskopi

Daha noninvaziv yöntemlerle tanı koyulamayan olgularda yapılmalıdır. Plevrayı tutan malignite, spesifik infeksiyon gibi durumlarda tanı için en duyarlı yöntemdir. Bir diğer avantajı da malign efüzyonda aynı seansda plörodezis uygulanabilmesidir. Malign hastalarda torakoskopi ile tanı koyulması %90'dan daha fazla oranda olasıdır. Bunun yanında özellikle mezotelyoma tanısında en iyi yöntemdir (15). Torakoskopi tanısız ve kendiliğinden düzelmeyen efüzyon olgularında yapılmalıdır.

Torakotomi (Açık plevra biyopsisi)

Esas endikasyonu diğer yöntemlerle tanı konulamamış progresif plevral efüzyonlardır. Bu olgularda en sık neden mezotelyomadır. Açık biyopside de negatif bulunanların 2/3'ünde sıvı kendiliğinden gerilemektedir. Geri kalanların büyük kısmında ise zamanla lenfoma veya mezotelyoma ortaya çıkmaktadır. Açık plevra biyopsisi ile de tanı konulamayabilir.

Tüm girişimlere rağmen plevral efüzyonu olan olguların %10-15'ine tanı konulamamaktadır (2).

2.2. Vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF)

2.2.1. VEGF ailesi ve üyeleri

Vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF), özellikle endotel hücreleri için özgül etkilere sahip olan multifonksiyonel bir büyüme faktörü ailesidir (83). Vasküler permeabilite faktörü olarak da bilinir ve permeabiliteyi artırıcı etkisi açısından histaminden 10.000 kat daha potenttir. 34-42 kDa ağırlığında, heparine bağlanan dimerik bir glikoproteindir (21). Endotel hücrelerinin proliferasyonuna, migrasyonuna ve diferansiasyonuna sebep olur (84). VEGF, hem gelişim sırasında, hem de yetişkinde vaskülogenez ve anjiogenez için önemli ve gereklidir (85).

VEGF ailesi ilk keşfedildiğinde, kobay derisinde vasküler sızıntı başlattığı için, vasküler permeabilite faktörü olarak isimlendirilmiştir (86). VEGF ailesi, VEGF-A (Human VEGF), VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E, VEGF-F ve Plasenta büyüme faktörü (Placenta growth factor; PlGF) olmak üzere 7 üyeden oluşur (87).

VEGF-A

Aynı zamanda Human VEGF olarak da bilinir, bazı makalelerde sadece VEGF olarak adlandırılmaktadır. VEGF-A geni kromozom 6p21.3'deki lokalizasyonda kodlanmıştır ve şu ana kadar bilinen 6 adet izoformu vardır. Bunlar VEGF₁₂₁, VEGF₁₄₅, VEGF₁₆₅, VEGF₁₈₃, VEGF₁₈₉ ve VEGF₂₀₆ olarak isimlendirilmişlerdir (isimlerdeki rakamlar aminoasit sayılarını göstermektedir) (88-90). Bu formlardan VEGF₁₂₁ hariç, hepsi heparine bağlanmaktadır. VEGF₁₂₁, VEGF₁₄₅, VEGF₁₆₅ salgılandığında kolayca difüze olur ve erimiş formları sıvılarda saptanabilir (88). VEGF₁₆₅ akciğerlerde ve mezotel hücrelerinde bulunan predominant olan izoformdur (3). VEGF-A, VEGFR-1, VEGFR-2 ve NRP-1, NRP-2'ye bağlanarak etkilerini gösterir (87).

VEGF-B

Vasküler endotelyal büyüme faktörü reseptörü-1 (VEGFR-1)'e bağlanarak monositlerin aktivasyonu ve farklılaşmasında rol oynar (91).

VEGF-C

Lenfatik damarların oluşmasında rol oynar. VEGFR-2 ve VEGFR-3'e bağlanır, vasküler ve lenfatik endotelyal hücrelerde mitojenik etki yapar (91, 92).

VEGF-D

VEGF-D'nin de VEGF-C'ye benzer işlevleri vardır. VEGFR-2 ve VEGFR-3'e bağlanır (91, 93).

VEGF-E

VEGFR-2'ye bağlanarak etkisini gösteren güçlü bir mitojen ve permeabilite artırıcı faktördür (91).

VEGF-F

VEGF ailesinin 7. üyesi olan VEGF-F yakın zamanda yılan venomunda tespit edilmiştir. VEGF-F, VEGF-A₁₆₅'in aktivitesini invivo ve invitro ortamda bloke etmektedir (87).

PIGF (Plasenta büyüme faktörü)

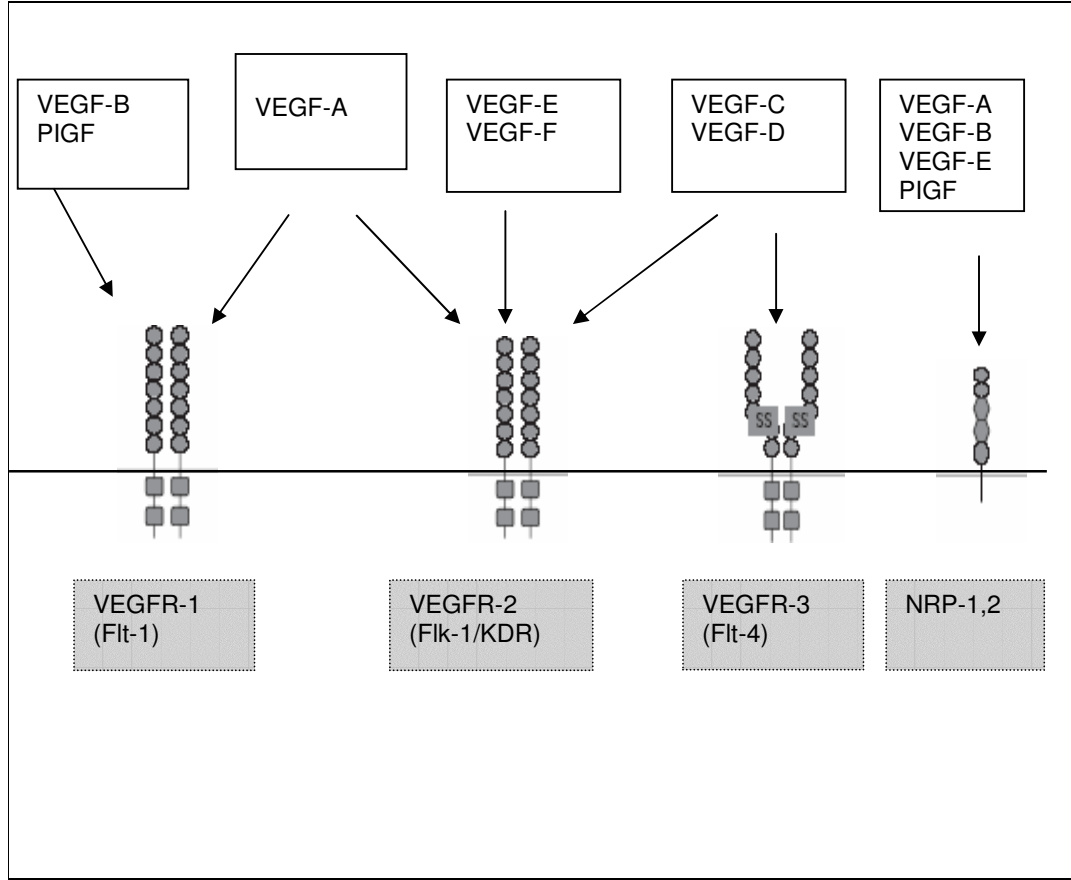
VEGF ailesinin tanımlanan ilk üyesidir, VEGF-B gibi VEGFR-1'e bağlanarak etki gösterir (91, 93). İlk plasentada tespit edilmiş olup, daha sonra akciğer ve kalpte de bulunduğu gösterilmiştir, PIGF ekspresyonu küçük hücre dışı akciğer kanseri, kolorektal kanser, yara iyileşmesi gibi bazı patolojik durumlarda artarken, preeklampside düşer (87).

2.2.2. VEGF'nin reseptörleri

VEGF biyolojik aktivitesini temel olarak üç reseptörü ile gerçekleştirir. Tirozin kinaz yapısında olan bu reseptörleri VEGFR-1 (flt-1), VEGFR-2 (flk-1/KDR) ve VEGFR-3 (flt-4) olarak sıralanabilir. VEGFR-1 ve VEGFR-2 endotel hücreleri üzerinde bulunurken, VEGFR-3 lenf damarları üzerinde bulunur. VEGF reseptörlerinin aktivasyonu bir çok hücre içi sinyal iletim proteinlerini fosforile ederek endotel hücrelerinin proliferasyon, migrasyon ve diferansiasyonunu sağlar (94).

VEGFR-1, anjiogenez sırasında ve hipoksi varlığında upregüle olur. VEGFR-2, VEGF'nin anjiogenez ve mikrovasküler permeabilite ile ilgili etkilerine, ayrıca endotel hücrelerinin proliferasyon, invazyon, migrasyon, ve hayatta kalmalarına aracılık eder. VEGFR-3'ün ekspresyonu ise, başlangıçta embriyonik damarlanma sırasında olurken, maturasyondan sonra lenfatik endotel hücrelerinde sınırlı kalır, VEGFR-3'ün mutasyonları herediter lenfödemi olan vakalarda tespit edilmiştir. VEGFR-3, VEGF-C ve VEGF-D'yi bağlar ve bu

reseptörün aktivasyonu ve upregulasyonu melanom ve meme kanseri gibi bazı neoplazilerde tespit edilmiştir, ayrıca VEGF-C ve VEGF-D'nin artmış seviyeleri lenf nodu metastazı ile ilişkili bulunmuştur. Neuropilin-1 (NRP-1) ve Neuropilin-2 (NRP-2) isimli hücre yüzey glikoproteinleri de VEGF için koreseptör görevi yaparlar (95) (Şekil 1).



Şekil 1. VEGF ailesi ve reseptörleri

2.2.3. VEGF'nin salınımında rol oynayan faktörler ve fonksiyonları

VEGF, fizyolojik olarak ovulasyondan hemen önce ovaryum foliküllerinden salgılanarak yeni damarların oluşumunu artırır ve ovulasyondan sonra bu görevi korpus luteum yapar. Erken implantasyon döneminde embriyo trofoblastlarınca salgılanır, embriyolojik gelişimin ilk dönemlerinin sonuna doğru VEGF bir miktar azalırken, organogenez döneminde oldukça yükselir. Yetişkinde alveol hücrelerinde, böbrek glomerüllerinde, proksimal tübüllerde, düşük seviyede de olsa hepatositler ve beyinde gösterilmiştir. Ayrıca adrenal korteksin tüm hücrelerinde, testiste Leydig hücrelerinde VEGF yapımına ait mRNA'ların sentezlendiği gösterilmiştir. VEGF'nin salgılanması trombosit kaynaklı büyüme faktörü-BB (PDGF-BB), keratinosit büyüme faktörü (FGF-7), epidermal büyüme faktörü (EGF), tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α), transforming büyüme faktörü- β_1 (TGF- β_1) ve interlökin- β_1 gibi çeşitli faktörler tarafından başlatılır. Büyüme faktörleri dışında prostoglandin E₂ (PGE₂) gibi bazı medyatörlerin de VEGF ekspresyonunu düzenledikleri görülmüştür (96).

Tümör büyümesi neovaskülarizasyona bağlıdır ve tümör 100-200 μm boyutuna ulaştıktan sonra artık difüzyonla yeterli tümör oksijenasyonu sağlanamaz ve yeni damar oluşumu gerekli hale gelir (95). Büyüyen tümörlerde hipoksik merkezler oluşması ve bunu engellemek için tümör hücrelerinden VEGF ekspresyonu ve yeni damar yapımı, hipoksinin VEGF ve reseptörlerinin yapımını artıran belki de en önemli faktör olduğunu gösteren örneklerden birisidir. Yine tıkanmış kalp damarlarına bağlı oluşan hipoksi de VEGF ekspresyonunu artırabilir fakat hipoksinin VEGF'yi artırma mekanizmasının sadece bir kısmı çözülebilmıştır (96). Düşük glukoz seviyesi, oksidatif stres, ve özellikle hipoksik ortamda düzeyi hızla artan, HIF-1 (hypoxia-inducible transcription factor-1; hipoksinin indüklediği transkripsiyon faktörü-1) de VEGF salınımında etkili rol oynamaktadır (97). NO (nitrik oksit) de VEGF ekspresyonunu artırarak, permeabilite ve vazodilatasyon etkilerine katkıda bulunur, ilginç olarak hipoglisemi ve asidoz da VEGF salınımını artırmaktadır (3). VEGF ekspresyonu bir çok durumda ve inflamasyonda artmaktadır (90).

VEGF, maruz kalan damarlarda endotel hücreleri arasında fenestrasyon (pencere oluşumu), veziküler organeller ve transselüler gap (hücreler arası

boşluk) oluşumuna olanak sağlayarak vasküler permeabiliteyi artırır (98). Endotel hücreleri için migratuar özelliğinin yanında, hücre dışı matriks yıkımından sorumlu olan matriks metalloproteazlar ile ürokinaz ve doku tipi plazminojen aktivatörlerinin salınımını da uyarır, böylece invazyon ve metastazı da kolaylaştırır (90).

Vasküler permeabilite ve sıvı kaçağındaki artış, eksüdatif plevral efüzyonların oluşumundaki en önemli mekanizmadır ve VEGF burada kritik rol oynamaktadır. Plevral efüzyon gelişebilmesi için sistemik dolaşımdan plazma ve hücrelerin plevral aralığa geçebilmesi ve bunun için de vasküler ve mezotelyal bariyerin aşılması gerekir (3). Başlangıçta vasküler permeabilite faktörü olarak bilinen VEGF'nin mezotelyal tabakada da permeabiliteyi artırdığı anlaşılmıştır (99).

VEGF, değişik etyolojilere bağlı plevral ve peritoneal efüzyonlarda önemli miktarlarda bulunur. Eksüdalarda transüdalara göre daha yüksektir (20, 99, 100), ayrıca mezotelyoma, meme ve akciğer kanseri gibi bir çok kansere bağlı malign efüzyonlarda da yüksek değerler saptanmaktadır (20, 21, 100-102). Akciğer kanserine bağlı malign efüzyonların VEGF seviyeleri ile kanserin evresi ya da histolojik tipi arasında ilişki bulunmamıştır (100). Parapnömonik efüzyonlardan özellikle ampiyemlerde, komplike olmayanlara göre daha yüksek değerler bulunmaktadır (20, 21, 99).

VEGF'nin eksüdatif efüzyonlarda sistemik dolaşımdan difüzyonla gelmesinden çok lokal üretildiği düşünülmektedir. Serum ve efüzyon değerleri arasında korelasyon bulunamamıştır (6).

Mezotelyal hücrelerin bazal bir VEGF üretimi vardır (99,103), plevral aralığı infiltre eden malign ya da inflamatuar hücreler de VEGF üretirler (3). VEGF ile lökosit, nötrofil veya lenfosit sayıları arasında korelasyon bulunamamıştır (104). Total VEGF seviyesine mezotel hücreleri ya da infiltre eden hücrelerin ayrı ayrı katkıları tam olarak bilinmemekle birlikte ana kaynağın mezotel hücreleri olduğu düşünülmektedir.

VEGF'nin plevral efüzyon oluşumundaki rolü, plevral sıvı patofizyolojisi ile ilgili çalışmalara ilgiyi artırmıştır, ayrıca plevral efüzyon tedavisinde önemli bir buluş olabileceği düşünülen, VEGF aktivitesinin inhibisyonu ile ilgili çalışmalar

da devam etmektedir. Deneysel alışmalarda, VEGF aktivitesinin inhibisyonunun özellikle malign plevral efüzyon tedavisinde başarılı olabileceği gösterilmiş olup, diğer eksüdatif efüzyonların tedavisinde de rolü olabileceği düşünölmektedir (3).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Hastaların özellikleri ve tanı kriterleri

Çalışmaya Haziran 2005-Haziran 2006 tarihleri arasında Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'na başvuran ve plevral efüzyonu olan 97 (51 erkek, 46 kadın) hasta alındı. Bu hastalardan 18'i transüda, 79'u eksüda vasfında plevral efüzyona sahipti. 46 hastanın benign nedenlere bağlı (parapnömonik efüzyon, tüberküloz, diğer sebepler) plevral efüzyonu mevcut iken, 51 hastanın malign nedenlere bağlı plevral efüzyonu mevcuttu (akciğer ca, malign mezotelyoma, akciğer dışı maligniteler).

Grupların özellikleri

18 transüda: 2 böbrek yetmezliği, 1 hipoalbuminemi, 15 KKY

6 diğer nedenler: 1 hemotoraks, 1 idiopatik hipereozinofilik sendrom, 1 posttravmatik plevral efüzyon, 1 PTE (Pulmoner tromboemboli), 2 SLE (Sistemik lupus eritematozus)

8 tüberküloz

14 parapnömonik: 2 ampiyem, 12 komplike olmayan parapnömonik efüzyon

17 akciğer kanseri: 4 küçük hücreli, 6 küçük hücre dışı, 7 hücre tipi bilinmeyen

25 akciğer dışı maligniteler: 7 lenfoma, 7 meme, 3 mide, 1 serviks, 1 over kanseri, 1 osteosarkom metastazı, 5 primeri bilinmeyen plevra metastazı

9 mezotelyoma

olmak üzere toplam 97 plevral efüzyonu olan hasta çalışmaya dahil edildi.

Çalışmamız için Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Etik Kurulu 06.06.2005 tarih ve 2005-06-7 sayılı onayı alınmıştır.

Hastaların etyolojik tanıları için şu kriterler kullanıldı:

Malign efüzyon

Malign plevral efüzyonun sitolojik veya histolojik olarak plevral sıvı veya dokuda kanıtlanmış olması veya plevral efüzyonla ilişkili diğer nedenlerin olmadığı malign bir tümörün histolojik kanıtı.

Parapnömonik efüzyon

Pnömoni ile ilişkili plevral efüzyon olması.

Tüberküloz efüzyon

Plevra biopsi dokusunda kazeöz granülomların varlığı veya basilin plevra sıvısı veya biopsi örneklerinde saptanması veya üretilmesi.

Konjestif kalp yetmezliğine bağlı efüzyon

Göğüs radyografisinde kardiyomegali olması, akciğer konjesyonunun radyolojik bulgularının olması, periferik ödem bulgularının olması, konjestif kalp yetmezliği (KKY) tedavisine cevap alınması.

Böbrek yetmezliğine bağlı efüzyon

Pulmoner ve periferik ödem gibi sıvı birikimi klinik bulgularının varlığı, üre ve kreatinin seviyelerinin yüksek bulunması, pürülan balgam, malignite ve pulmoner infiltrasyon bulgularının olmaması.

Hipoalbuminemiye bağlı efüzyon

Hipoalbuminemi ile birlikte, transüda vasıflı efüzyona yol açabilecek başka bir etyolojik faktörün bulunmaması.

Diğer sebeplere bağlı efüzyonlar

Tanımlanan etyolojilere bağlı olmayan eksüdatif efüzyonlar.

Çalışma yöntemi

Çalışmaya alınan ve kontrendikasyonu olmayan hastalara klinik ve radyolojik incelemeyi takiben, onayları da alındıktan sonra torasentez yapıldı. Steril şartlarda 50 cc plevral sıvı ve eş zamanlı kan örnekleri alındı. Plevral sıvı ve kan örneklerinde glukoz, LDH, protein, albumin, kolesterol ve ayrıca plevral sıvıda ADA (adenozin deaminaz), pH düzeyleri tespit edildi. Transüda-eksüda ayırımında Light kriterleri ve klinik olarak transüda olabileceği düşünülen fakat Light kriterlerine göre eksüdaya uyan hastalar için ek olarak protein farkı kullanıldı. Ayrıca hücre sayımı, gram boyama, nonspesifik kültür yapıldı, Ziehl-Nielsen boyama ve BACTEC yöntemi ile tüberküloz araştırıldı, sitolojik inceleme için de patoloji laboratuvarına gönderildi.

Alınan plevral sıvı örneklerinden 5 cc alınıp, VEGF düzeyi ölçümü için ayrıldı ve 4000 rpm'de 10 dakika santrifüj edildikten sonra süpernatantları -70 derecede muhafaza edildi.

Çalışmaya alınan hastaların plevral sıvı miktarları posteroanterior akciğer grafisindeki kapladıkları alana göre sınıflandırıldı. Bir hemitoraksın 2/3'ünden fazlasını kaplayan sıvılar, masif plevral efüzyon, 2/3'ünden daha azını kaplayan plevral sıvılar masif olmayan plevral efüzyon (nonmasif) ve sadece kostodiyafragmatik sinüsü kapatacak kadar olan sıvılar için minimal plevral efüzyon tanımlaması yapıldı. Eğer bilateral efüzyon varsa sıvının daha fazla olduğu tarafa göre sınıflama yapıldı. Hastaların bilgisayarlı tomografileri (BT) de plevral kalınlaşma varlığı ve ayırıcı tanılar açısından da değerlendirildi.

VEGF ELİSA ölçüm yöntemi

VEGF'nin plevral sıvıda tayini için Quantikine R (R&D System GmbH Wiesbaden, Germany) kiti kantitatif sandviç emzim immün assay tekniği kullanılarak çalışıldı. Önceden santrifüj edilip hazırlanmış ve ölçüm gününe kadar -70 derecede muhafaza edilmiş olan plevral sıvı örnekleri, oda ısısına gelene kadar bekletildikten sonra analiz edildi.

Kit içinde bulunan liyofilize standart, kalibratör dilüent ile sulandırılarak 2000 pg/ml konsantrasyon içeren stok standart çözeltisi elde edildi. Bu çözeltiden seri dilüsyon yapılarak sırasıyla 1000 pg/ml, 500 pg/ml, 250 pg/ml, 125 pg/ml, 62,5 pg/ml, 31,2 pg/ml, 15,6 pg/ml konsantrasyonlarda standart çözeltiler elde edildi. Stok standart çözeltisi en yüksek standart olarak kullanıldı. Kalibratör dilüent, 0 standart olarak kabul edildi.

ELİSA tabağının VEGF'ye özgü monoklonal antikor ile kaplı her kuyucuğuna 100 µl örnek dilüent koyuldu. Bunun üzerine sırasıyla 2000-0 pg/ml aralığında standart çözeltiler çift olarak ve örnek sıvıları tek olarak 100 µl koyuldu. 2 saat oda ısısında inkübe edildi. Bu sürede örneklerde bulunan VEGF immobilize antikora bağlandı. ELİSA tabağı 2 saat sonunda uygun yıkama cihazında 3 defa yıkanıp aspire edildi. Bağlanmayan maddeler ortamdaki uzaklaştırıldı. Her kuyucuğa 200 µl VEGF'ye özgü enzim bağlı poliklonal antikor içeren VEGF konjugatı koyuldu. Oda ısısında 2 saat inkübe edildi. ELİSA tabağı için uygun cihazda yıkama ve aspirasyon işlemi 3 defa tekrarlandı. Böylece bağlanmamış olan antikor enzim reaktifi ortamdaki uzaklaştırıldı. Sonraki basamakta renklendirme işlemi için her kuyucuğa 200 µl substrat çözeltisi koyuldu. 25 dakika oda ısısında ışıktan korunarak inkübe edildi. 25 dakika sonunda her kuyucuğa 50 µl stop çözeltisi koyularak renklenme işlemi durduruldu. Oluşan renklenme örneklerde, var olan VEGF konsantrasyonu ile doğru orantılıdır. ELİSA tabağı uygun okuyucuda 450 nm dalga boyunda okutuldu.

Örneklerdeki VEGF konsantrasyonu için alt sınır 9 pg/ml, üst sınır 2000 pg/ml'dir. 9 pg/ml altındaki değerler sınır altında olarak belirtildi. 2000 pg/ml üzerinde VEGF konsantrasyonu olan örnekler için kit prospektüsünde belirtildiği şekilde kalibratör dilüent ile 1/10 sulandırma yapılarak analiz tekrarlandı. Bu analizde de 2000 pg/ml üzerinde çıkan konsantrasyonlar 20000 pg/ml üzerinde olarak belirtildi.

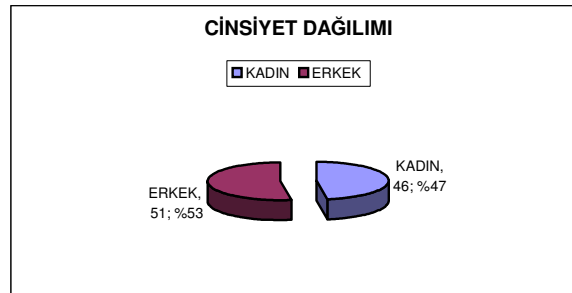
İstatistiksel yöntem

Çalışmadan elde edilen veriler değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 13.0 programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistiksel verilerden, normal dağılım gösterenler için ortalama ve standart sapma, normal dağılım göstermeyenler için ortanca ile birlikte alt ve üst sınır değerleri verildi. Sayısal verilerin korelasyonu için Spearman'ın korelasyon testi, gruplar arası karşılaştırmalarda ise Mann Whitney U, Kolmogorov Smirnov, Kikare testi, Kruskal Wallis varyans analizi, Bonferroni, OneWay ANOVA ve T testleri uygun şekilde kullanıldı. p değeri 0.05'den küçük olanlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Grafikler için pasta ve Boxplot kullanıldı.

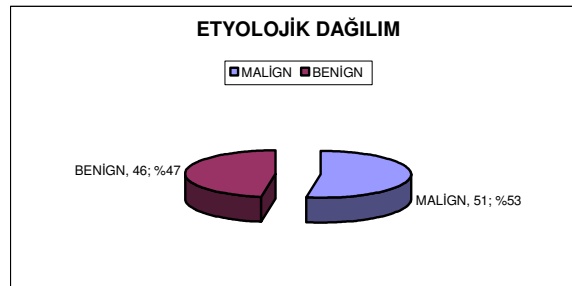
4. BULGULAR

Hastalar ve demografik özellikleri

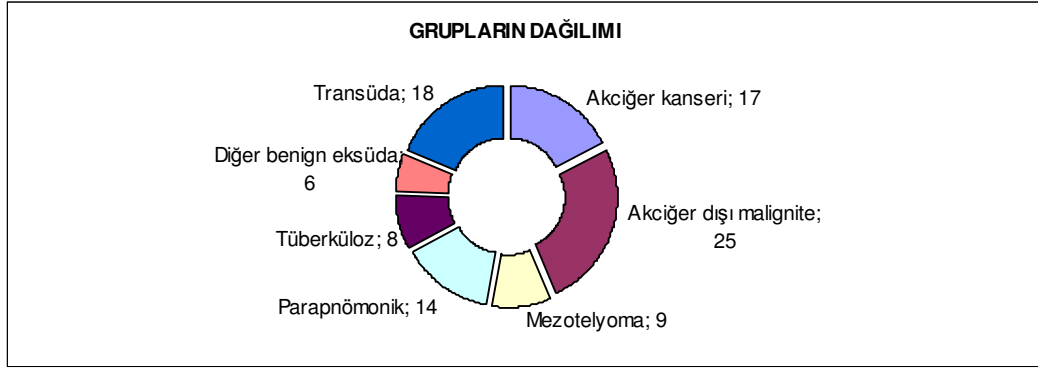
Çalışmaya 51'i erkek, 46'sı kadın olmak üzere toplam 97 hasta alındı (Şekil 2). Doksan yedi hastadan, 46'sının benign, 51'inin ise malign nedenlere bağlı plevral efüzyonu mevcuttu (Şekil 3). Benign nedenlere bağlı plevral efüzyonlardan, 14'ü pnömoni, 8'i tüberküloz, 6'sı diğer sebeplere bağlı eksüda vasıflı efüzyonlar ve 2'si böbrek yetmezliği, 1'i hipoalbuminemi, 15'i kalp yetmezliği'ne bağlı transüda vasıflı plevral efüzyonlar idi, malign nedenlere bağlı eksüda vasıflı efüzyonlardan, 17'si primer akciğer kanserine, 25'i akciğer dışı malignitelere sekonder gelişen plevral metastazlar, 9'u ise mezotelyoma'ya bağlı gelişen plevral efüzyonlar idi (Şekil 4).



Şekil 2. Cinsiyet dağılımı



Şekil 3. Etiyolojik dağılım



Şekil 4. Grupların dağılımı

Gruplar arasında tüberküloza bağlı plevral efüzyonu olan hastaların yaş ortalaması diğer gruplara göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak düşük bulundu, cinsiyet, sigara kullanımı ve asbest maruziyeti açısından fark yoktu. Hastaların demografik özellikleri Tablo 9’da verilmiştir.

Tablo 9. Grupların demografik özellikleri

TANI (n)	Yaş Ortalaması*	Cinsiyet E/K	Sigara kullanımı n (%)	Asbest maruziyeti n (%)
Akciğer kanseri (17)	65,53±9,10	14/3	12 (%71)	12 (%71)
Akciğer dışı malignite (25)	49,20±16,21	9/16	7 (%28)	11 (%44)
Mezotelyoma (9)	56,44±8,29	3/6	3 (%33)	8 (%89)
Parapnömonik efüzyon (14)	50,07±14,94	9/5	11 (%79)	7 (%50)
Tüberküloz (8)	30,37±15,50*	4/4	3 (%38)	4 (%50)
Diğer benign eksüdalar (6)	36,33±15,05	4/2	2 (%33)	2 (%33)
Transüda (18)	63,55±14,88	8/10	7 (%39)	9 (%50)

*(p<0.05)

Benign ve malign gruplar arasında da yaş, cinsiyet, sigara kullanımı ve asbest maruziyeti açısından anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 10).

Tablo 10. Benign ve malign grupların demografik özellikleri

TANI (n)	Yaş Ortalaması	Cinsiyet E/K	Sigara kullanımı n (%)	Asbest maruziyeti n (%)
Benign grup (46)	50,13±2,87	25/21	23 (50)	22 (48)
Malign grup (51)	55,92±2,07	26/25	29 (57)	31 (61)

Grupların plevral sıvı VEGF seviyeleri

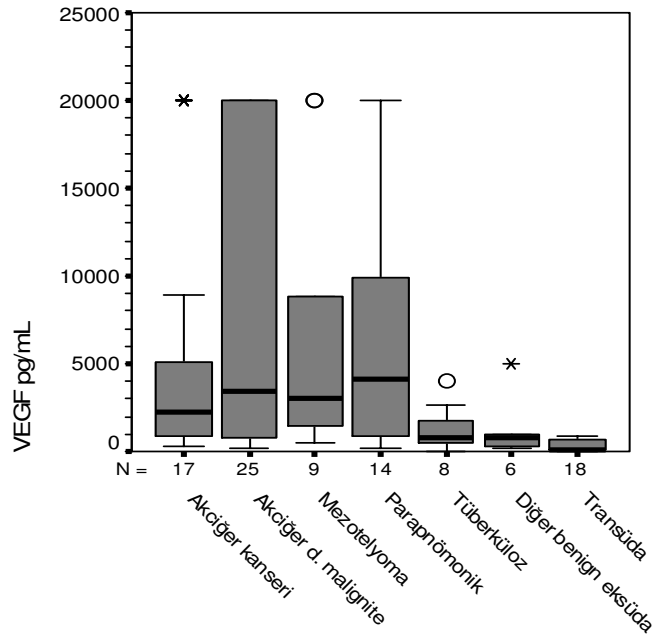
VEGF'nin yaş ile korelasyonu yoktu, cinsiyet, sigara kullanımı ve asbest maruziyeti ile ilişkisi de bulunmadı ($p>0.05$).

Gruplar arasında VEGF ortanca değerleri açısından Kruskal Wallis varyans analizi ile anlamlı fark bulundu ($KW=37.17$, $p=0.000$). Daha sonra ileri analiz olarak Bonferroni düzeltilmeli Mann-Whitney testi yapıldı. Buna göre transüda vafında plevral sıvısı olan hastaların VEGF seviyeleri diğer tüm gruplara göre anlamlı olarak düşük bulundu (Tablo 11).

Tablo 11. Gruplara göre VEGF seviyeleri

TANI n	VEGF seviyesi (pg/ml)	Alt-üst sınır (pg/ml)
Akciğer kanseri n=17	2222,77	284,47-20000
Akciğer dışı malignite n=25	3414,19	232,85-20000
Mezotelyoma n=9	3056,59	488,05-20000
Parapnömonik efüzyon n=14	4117,35	230,34-20000
Tüberküloz n=8	809,96	47,94-4064,14
Diğer benign eksüda n=6	829,03	217,71-4979,79
Transüda* n=18	141,94	9-873,35

*(p<0.001)



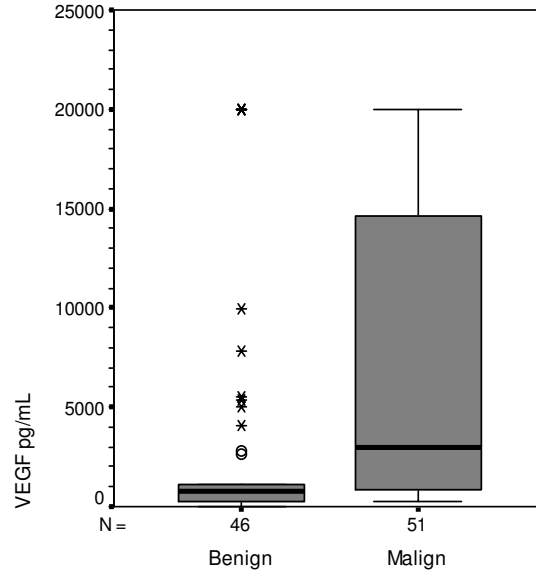
Şekil 5. Gruplara göre VEGF seviyeleri

Malign grubun VEGF seviyesi benign gruba göre anlamlı olarak yüksek bulundu (Tablo 12).

Tablo 12. Benign ve malign gruplarda VEGF seviyeleri

TANI	VEGF seviyesi (pg/ml)	Alt-üst sınır (pg/ml)
Benign grup n=46	737,89	9-20000
Malign grup* n=51	2954,52	232,85-20000

*($p < 0.001$)



Şekil 6. Benign ve malign gruplarda VEGF seviyeleri

Grupların plevral sıvı biyokimyasal ve hücre içeriği özellikleri

Tanılara göre hasta gruplarının plevral sıvı biyokimyasal parametreleri ve hücre içeriği değerleri Tablo 13'de verilmiştir.

Tablo 13. Gruplara göre biyokimyasal parametreler ve hücre içeriği

	Akciğer kanseri n=17	Akciğer dışı malignite n=25	Mezotelyoma n=9	Parapnömonik n=14	Tüberküloz n=8	Diğer benign eksüda n=6	Transüda n=18
Glukoz (mg/dl)	124 33-383	73 2-237	75 1-291	90 0-266	88 1-243	91 78-335	152 73-417
Protein (g/dl)	3,5 2,5-6,3	3,6 1,3-6,4	3,7 0,1-5	4,5 1,8-5,6	4,3 0,3-6,8	4,3 2,6-5	2,1 0,8-4,2
LDH (U/L)	537 229-2224	833 200-21870	446 284-1486	949 210-8740	439 319-1170	303,5 192-1215	188 26-413
Kolesterol (mg/dl)	64 27-157	64 22-106	58 8-95	76,5 39-124	69 9-117	69 40-99	25 11-98
Albumin (g/dL)	1,9 1,2-4,2	1,9 0,6-3,3	2,3 0,1-2,8	2,3 0,8-3,4	2,9 0,2-3,5	2,1 1,3-3,4	1,15 0,1-2,1
ADA (u/L)	13,5 6-34	16 7-138	17 11-33	19,5 3-47	50 11-91	21 16-22	10,5 3-24
pH	7,45 7,19-7,61	7,35 7,03-7-61	7,36 7,06-7,46	7,36 6,3-7,59	7,43 7,19-7,61	7,43 7,32-7,6	7,49 7,40-7,60
Hct (%)	0,2 0-1,6	0,2 0,1-7,8	0,1 0,1-1,7	0,2 0,1-3,1	0,15 0,1-0,7	0,45 0,1-19	0,1 0-1
BK (/µL)	1390 190-22540	1640 17-23380	720 190-5380	3110 670-128500	1900 290-3700	1900 550-7420	1590 110-4420
PNL (/µL)	340 60-6020	680 0-5770	610 80-1110	1240 170-2300	255 8-590	255 100-710	680 150-3250
Lenfosit (/µL)	1080 450-6430	620 260-5150	700 370-1550	705 170-6200	1711,5 1000-3480	2720 1200-4000	850 70-1750
Monosit (/µL)	270 70-7120	205 60-1750	320 130-580	385 50-780	170 11-630	565 80-1060	210 10-410
Eozinofil (/µL)	20 0-2640	10 0-1680	10 0-20	10 0-3110	10 0-240	760 0-1950	0 0-10

Malign efüzyonu olan grupta, benign gruba göre LDH seviyesi anlamlı olarak yüksek, pH ise düşük bulundu, diğerleri arasında anlamlı fark bulunmadı (Tablo 14).

Tablo 14. Benign ve malign gruplarda pleural sıvı biyokimyasal parametreleri ve hücre içeriğinin karşılaştırılması

	Benign n=46	Malign n=51
Glukoz (mg/dL)	104 0-417	89 1-383
Protein (g/dL)	3,9 0,3-6,8	3,6 0,1-6,4
LDH* (U/L)	319,5 26-8740	583 200-21870
Kolesterol (mg/dL)	59,5 9-124	64 8-157
Albumin (g/dL)	1,9 0,1-3,5	2 0,1-4,2
ADA U/L	17 3-91	16 6-138
pH*	7,45 6,3-7,61	7,39 7,03-7,61
Hct (%)	0,2 0-19	0,2 0-7,8
BK (/µL)	1790 110-128500	1490 17-23380
PNL (/µL)	580 8-3250	470 0-6020
Lenfosit (/µL)	940 70-6200	670 260-6430
Monosit (/µL)	250 10-1060	260 60-7120
Eozinofil (/µL)	10 0-3110	10 0-2640

*(p< 0.05)

VEGF'nin biyokimyasal parametreler ve hücre içeriği ile korelasyonu

VEGF'nin biyokimyasal parametreler ve hücre içeriği ile korelasyonu sonucunda, glukoz seviyesi ve pH ile negatif korelasyon, protein, LDH, kolesterol seviyeleri, hematokrit ve eozinofil sayısı ile pozitif korelasyon bulundu, albumin, ADA seviyesi, BK, PNL, lenfosit ve monosit sayıları ile korelasyon saptanmadı (Tablo 15).

Tablo15. VEGF'nin biyokimyasal parametreler ve hücre içeriği ile korelasyonu

	VEGF seviyesi (pg/mL)	
	r	p
Glukoz (mg/dL)**	-0.472	0.000
Protein (g/dL)**	0.372	0.000
LDH (U/L)**	0.619	0.000
Kolesterol (mg/dL)*	0.332	0.001
pH**	-0.568	0.000
Hct (%)*	0.319	0.001
Eozinofil (/µL)*	0.296	0.021

*(p<0.05)

***(p<0.001)

Grupların radyolojik özellikleri

Hasta gruplarının BT'deki plevral kalınlaşma ve PA grafideki plevral sıvı miktarına göre radyolojik özellikleri Tablo 16'da verilmiştir.

Tablo 16. Grupların radyolojik bulguları

TANILAR n	Plevral kalınlaşma	Plevral sıvı miktarı
	n (%)	Masif/Nonmasif/Minimal n (%)
Akciğer kanseri n=17	14 (82)	6/7/4 (35/41/24)
Akciğer dışı malignite n=25	19 (76)	15/8/2 (60/32/8)
Mezotelyoma n=9	8 (89)	8/1/0 (89/11/0)
Parapnömonik efüzyon n=14	9 (64)	3/10/1 (21/72/7)
Tüberküloz n=8	8 (100)	1/6/1 (12/76/12)
Diğer benign eksüda n=6	4 (67)	0/6/0 (0/100/0)
Transüda n=18	1 (6)	0/13/5 (0/72/28)

Benign ve malign efüzyon grubu arasında plevral kalınlaşma ve plevral sıvı miktarı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardı. Malign nedenlere bağlı plevral efüzyonu olan grupta benign olanlara göre daha fazla plevral kalınlaşma mevcuttu. Ayrıca benign efüzyonlarda daha çok nonmasif sıvı görülürken, malign efüzyonlar daha çok masif efüzyon şeklindeydi (Tablo 17).

Tablo 17. Benign ve malign gruplarda radyolojik bulguların karşılaştırılması

	Plevral kalınlaşma*	Plevral sıvı miktarı**
	n (%)	Masif/Nonmasif/Minimal n (%)
Benign n=46	22 (48)	4/35/7 (9/76/15)
Malign n=51	41 (80)	29/16/6 (57/31/12)

*(p<0.05)

** (p<0.001)

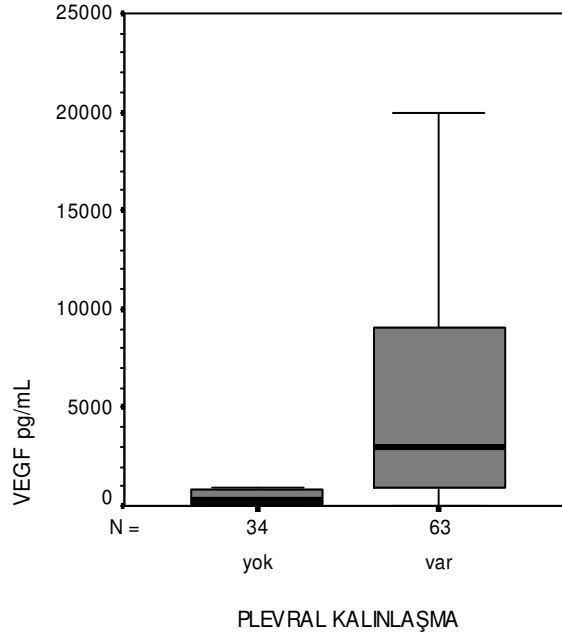
VEGF ile radyolojik bulgular arasındaki ilişki

Plevral sıvı VEGF seviyesi, plevral kalınlaşmanın bulunduğu grupta bulunmayanlara göre anlamlı olarak yüksek bulundu (Tablo 18).

Tablo 18. VEGF seviyesi ile plevral kalınlaşma ilişkisi

	Plevral kalınlaşma	
	yok	var*
VEGF (pg/ml)	346,41	2954
Alt-üst sınır (pg/ml)	9-20000	47,94-20000

*(p<0.001)



Şekil 7. VEGF seviyesi ile plevral kalınlaşma ilişkisi

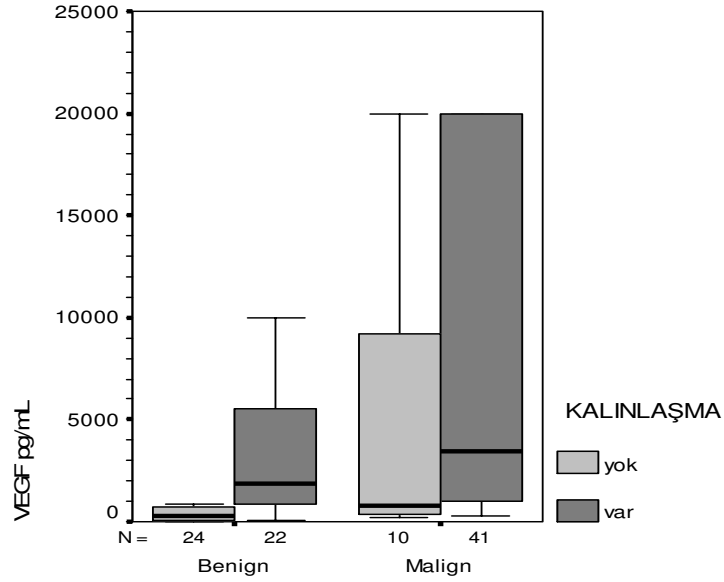
Benign ve malign efüzyon gruplarında ayrı ayrı bakıldığında da, benign efüzyon grubunda plevral kalınlaşması olan hastaların plevral sıvı VEGF seviyesi olmayanlardan anlamlı olarak yüksek bulunurken, malign efüzyon grubunda plevral kalınlaşması olan hastaların VEGF seviyeleri, kalınlaşma olmayanlardan daha yüksek, fakat aradaki fark istatistiksel açıdan sınırda bulundu (Tablo 19).

Tablo 19. Benign ve malign gruplarda VEGF seviyesi ile plevral kalınlaşma ilişkisi

	VEGF pg/mL	
	Kalınlaşma yok	Kalınlaşma var
Benign grup*	252,55 9-873,68	1887,66 47,94-20000
Malign grup**	790,66 232,85-20000	3414,19 284,47-20000

*(p< 0.001)

** (p=0.05)



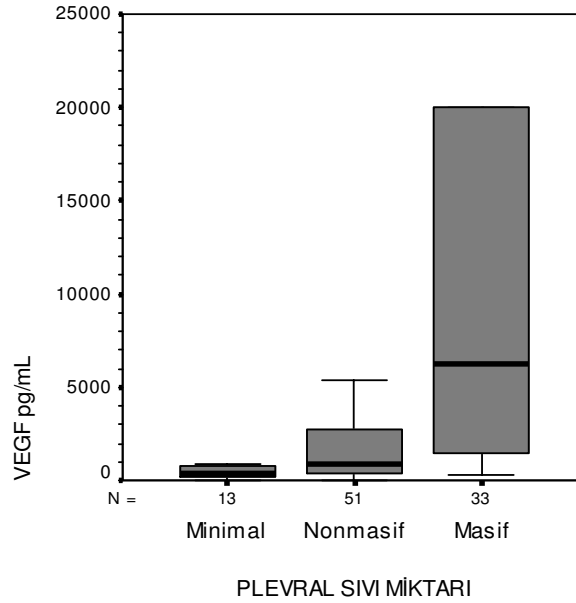
Şekil 8. Benign ve malign gruplarda VEGF seviyesi ile plevral kalınlaşma ilişkisi

VEGF seviyesi ve plevral sıvı miktarı ilişkisi için yapılan analizde anlamlı fark saptanınca ileri analiz yapıldığında farkın, masif ile nonmasif ve masif ile minimal miktardaki sıvılar arasındaki VEGF seviyelerinin farklı olmasından kaynaklandığı, nonmasif ve minimal miktardaki sıvıların VEGF seviyeleri arasında anlamlı fark olmadığı görüldü (Tablo 20).

Tablo 20. VEGF seviyesi ile plevral sıvı miktarı ilişkisi

	Plevral sıvı miktarı		
	Minimal	Nonmasif	Masif*
VEGF (pg/ml)	348,76	843,07	6231,04
Alt-üst sınır (pg/ml)	9-881,22	9-20000	325,15-20000

*(p<0.001)



Şekil 9. VEGF seviyesi ile plevral sıvı miktarı ilişkisi

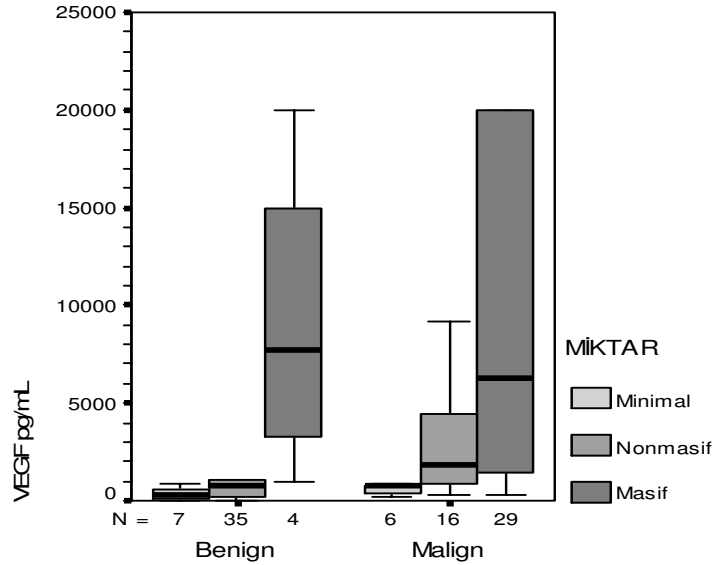
Benign ve malign efüzyon gruplarında ayrı ayrı VEGF seviyesi ile sıvı miktarı ilişkisi değerlendirildiğinde ise benign grupta en yüksek değerler masif efüzyon grubunda bulundu, nonmasif ve minimal efüzyon grubundan anlamlı olarak yüksekti, fakat nonmasif ve minimal efüzyon grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı.

Malign grupta ise yine benzer şekilde en yüksek VEGF seviyeleri masif efüzyonlu hastalarda bulundu, aradaki fark nonmasif ve minimal sıvılara göre anlamlı bulundu. Benign gruptan farklı olarak nonmasif ve minimal efüzyon grupları arasında da anlamlı fark bulundu ($p<0.05$) (Tablo 21).

Tablo 21. Benign ve malign gruplarda VEGF seviyesi ile plevral sıvı miktarı ilişkisi

	VEGF pg/mL		
	Minimal	Nonmasif	Masif*
Benign grup	332,16 9-881,22	738,70 9-20000	7745,25 929,45-20000
Malign grup	790,66 232,85-841,24	1856,17 284,47-20000	6231,04 325,15-20000

*($p<0.05$)



Şekil 10. Benign ve malign gruplarda VEGF seviyesi ile plevral sıvı miktarı ilişkisi

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada plevral sıvıda VEGF seviyeleri, eksüda niteliğindeki efüzyonlarda transüda niteliğinde olanlara göre ve malign kaynaklı efüzyonlarda benign kaynaklı olanlara göre oldukça yüksek bulunmuştur. VEGF'nin, glukoz seviyesi ve pH ile negatif, LDH, protein, kolesterol seviyeleri, hematokrit değeri ve eozinofil sayısı ile pozitif korelasyonu olduğu, masif plevral efüzyonlarda masif olmayanlara göre, plevral kalınlaşmanın olduğu gruplarda kalınlaşma olmayanlara göre daha yüksek seviyelerde bulunduğu görölmüştür.

Vasküler permeabilite ve sıvı kaçağındaki artış eksüdatif plevral efüzyonların oluşumundaki en önemli mekanizmadır ve VEGF burada kritik role sahiptir, ayrıca tümör büyümesi ve metastaz gelişimi için önemli olan vasküler permeabilite ve anjiogenezin regölasyonunda da rol oynamaktadır (3). Başlangıçta vasküler permeabilite faktörü olarak bilinen VEGF'nin mezotelyal tabakada da permeabiliteyi artırdığı anlaşılmıştır (99). VEGF'nin eksüdatif efüzyonlarda sistemik dolaşımdan difüzyonla gelmesinden çok lokal olarak üretildiği düşünölmektedir. Plevral sıvı değerleri serum değerlerine göre daha yüksek bulunmuş serum ve plevral sıvı değerleri arasında da korelasyon saptanmamıştır (6).

VEGF'nin yaş, cinsiyet, sigara kullanımı ile ilişkisi bulunmamıştır (4). Bizim alışmamızda da VEGF'nin yaş, cinsiyet, sigara kullanımı ile ilişkisi yoktu, ek olarak asbest maruziyeti ile de ilişki bulunmadı.

VEGF, eksüdatif efüzyonlarda transüdatif efüzyonlara göre daha yüksek saptanmaktadır (5, 20, 21, 99, 105). Bakırcı ve arkadaşları (5), değişik etyolojilere bağlı plevral efüzyonu olan 100 hasta (33 transüda, 67 eksüda) ile yapmış oldukları çalışmalarında eksüda vasıflı plevral sıvıların VEGF seviyesini transüdatif olanlara göre anlamlı olarak yüksek bulduklarını ve VEGF'nin eksüda niteliğindeki sıvıların oluşumunda rolü olabileceğini, transüda-eksüda ayırımıındaki rolünü araştırmak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğunu ifade etmişlerdir. Cheng ve arkadaşları ise (20), 70 plevral efüzyonu olan hasta (36

CABG (Koroner arter by-pass greftleme), 18 malignite, 11 KKY, 4 pnömoni, 1 pulmoner tromboemboliye sekonder) ile yaptıkları çalışmalarında, en düşük plevral sıvı VEGF seviyesini KKY'ne bağlı transüdatif plevral efüzyonu olan grupta bulduklarını ve bu hastalardaki plevral sıvı ve serumdaki VEGF değerlerinin de birbirine yakın olması sebebiyle KKY'de plevral sıvıdaki VEGF'nin kandan kaynaklandığını düşündüklerini belirtmişlerdir. Thickett ve arkadaşları (21) tarafından yapılan bir başka çalışmada ise eksüdatif efüzyonu olan hastaların %90'ında plevral sıvı VEGF seviyeleri transüdatif efüzyonu olanların maksimum değerinden daha yüksek tespit edilmiş. Bu çalışmaya 78 plevral efüzyonu olan hasta (36 malign, 4 muhtemel malign, 14 ampiyem, 10 paraenfeksiyöz, 6 transüdatif, 4 romatoid, 4 diğer nedenlere bağlı plevral efüzyonu olan) alınmıştır. Mohammed ve arkadaşları (99), bakteriyel patojenlerin mezotel hücrelerinden VEGF salınımını ve mezotelyal permeabiliteyi artırdığını gösterdikleri çalışmalarında, 16 plevral efüzyonu olan hastada (5 ampiyem, 5 parapnömonik ve 6 KKY'ne bağlı efüzyon) en düşük plevral sıvı VEGF seviyesini KKY'ne bağlı transüdatif efüzyonu olan hasta grubunda bulduklarını ifade etmişlerdir. Bunun yanında plevral sıvıda ölçülen VEGF ile transüda ve eksüdatların ayırılabilceğini ifade eden Kaya ve arkadaşları (105), 52 hastada (20 malign, 12 tüberküloz, 10 parapnömonik, 10 transüdatif efüzyon) plevral sıvı VEGF seviyesine bakmışlar ve transüdatif efüzyonların VEGF seviyelerini eksüdatif olanlara göre anlamlı olarak düşük bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda da transüdatif efüzyonu olan hasta grubunda VEGF ortanca seviyesi diğer tüm nedenlere bağlı eksüdatif plevral efüzyonu olan hasta gruplarından anlamlı olarak düşük saptanırken, eksüdatif plevral efüzyon grupları arasında anlamlı fark saptanmadı. Bu sonuçlar da, Cheng ve Kraft isimli araştırmacıların da belirttiği gibi, transüdatif plevral efüzyonlardaki düşük VEGF seviyesinin sistemik dolaşım kaynaklı, eksüdatif plevral efüzyonlardaki yüksek seviyelerin ise lokal salınımına bağlı olduğunu, Kaya ve arkadaşlarının da ifade ettiği gibi VEGF'nin transüda ve eksüdatları ayırabileceği görüşünü destekler niteliktedir (6, 20, 105).

Malın hastalıklara sekonder gelişen plevral efüzyonlarda VEGF'nin oldukça yüksek değerleri saptanmaktadır (4, 5, 6, 20, 21, 106). Son birkaç yılda

yapılmış olan çalışmalarda VEGF'nin malign-benign efüzyon ayırımına yardımcı olabilecek yararlı bir parametre olduğu da öne sürülmüştür (4, 5, 106). Bu konuda yakın zamanda oldukça fazla sayıda hasta ile Sack ve arkadaşları (4) (214 hasta: 96 malign, 45 KKY, 28 tüberküloz, 45 enfeksiyöz nedenlere bağlı plevral efüzyon) tarafından yapılmış olan çalışmada en yüksek plevral sıvı VEGF seviyesi malign efüzyonlarda saptanmış, ayrıca malign efüzyon grupları (58 primer akciğer ca ve 38 akciğer dışı malignitelere sekonder plevral efüzyon) ile parapnömonik, tüberküloz ve kalp yetmezliği grupları arasında da anlamlı fark saptanmış, VEGF'nin plevral efüzyonların ayırıcı tanısında diğer tanısal işlemlere ek olarak kullanıldığında klinisyene faydalı olabileceği belirtilmiştir. Bakırcı ve arkadaşları (5) da malign plevral sıvıların VEGF seviyelerini benign olanlara göre anlamlı olarak yüksek bulmuşlar, ayrıca paramalign olarak kabul edilen malign hücrelerin plevral sıvı sitolojisi veya plevral biyopside gösterilemediği hastalar ile malign plevral efüzyonu olan hastalar arasında da anlamlı fark bulmuşlar ve bunun VEGF'nin malign hücrelerden plevral boşluğa lokal salınımını desteklediği yorumunu yapmışlardır. Kraft ve arkadaşları (6) da 56 plevral efüzyonu olan hasta (49 malign, 7 nonmalign efüzyon) ile yaptıkları çalışmalarında, benzer şekilde malign efüzyon grubunda, nonmalign efüzyon grubuna göre plevral sıvı VEGF seviyesini yüksek bulmuşlar, VEGF'nin tümör progresyonu ve malign efüzyon oluşumunda önemli rolü olabileceğini ifade etmişlerdir. Cheng ve arkadaşları (20) ise en yüksek plevral sıvı VEGF seviyelerini malign efüzyon grubunda bulduklarını fakat gruplar arasında overlaperin olması sebebiyle ayırıcı tanıdaki rolünün sınırlı olduğu belirtirlerken, Thickett ve arkadaşları (21) plevral sıvı VEGF seviyelerinin malign efüzyonlarda benign efüzyonlara göre anlamlı olarak yüksek bulunduğunu, ayrıca 1000 pg/mL'nin üzerindeki değerlerin ampiyem dışlandığında malign efüzyonu olan hastalarda tespit edildiğini ifade etmişlerdir. Malign efüzyonlarda VEGF seviyesinin diğer gruplara göre anlamlı olarak yüksek bulunduğu bir başka çalışmada, malignite tanısında cut-off değeri 2000 pg/mL alındığında duyarlılık ve özgüllük sırasıyla %100 ve %84 bulunmuştur (106). Bizim çalışmamızda da malign efüzyonlarda plevral sıvı VEGF seviyeleri benign olanlara göre anlamlı olarak yüksek bulundu.

Plevral sıvının biyokimyasal özellikleri ve hücre içeriği ile korelasyonunun yapıldığı bir çok çalışmada VEGF ile LDH seviyeleri (5, 20, 104, 106) korele bulunurken, protein (20), lökosit (4), monosit ve makrofajlar (107) ile korelasyonunun gösterilmiş olduğu çalışmalar da mevcuttur. VEGF'nin LDH ile korele bulunması, LDH'nin bir inflamasyon belirteci olması sebebiyle hiç de şaşırtıcı bulunmamıştır. Ayrıca düşük glukoz seviyesi ve asidozun da VEGF salınımını artırdığı bilinmektedir (3, 97). Bunun yanında, plevral sıvıda mutlak eozinofil sayısı ve VEGF'nin korelasyonunu gösteren bir çalışma olmamasına rağmen, akut eozinofilik pnömoni 5 hastanın BAL sıvısında VEGF seviyesi ve mutlak eozinofil sayısının ilişkili bulunduğu ve bu hastalardaki artmış permeabiliteden eozinofillerden salınan VEGF'nin sorumlu olabileceği ifade edilmiştir (108). Ayrıca hemorajik vasıflı plevral efüzyonlarda da hemorajik olmayanlara göre yüksek bulunan ve malign hadiselerde tümör hücrelerinden salınan VEGF'nin sıvı akümüasyonu ve hemorajik efüzyona yol açıyor olabileceğinden bahsedilmiştir (109). Yeo ve arkadaşları (107), plevral sıvı VEGF seviyesini monosit ve makrofaj sayıları ile korele bulduklarını fakat, lökosit, nötrofil ya da lenfosit sayıları ile korelasyon bulunmadığını belirtmişlerdir. Farklı olarak plevral sıvı hücre içeriği ile VEGF seviyesi ilişkisinin bulunmadığını ve yazarların, VEGF'nin plevral sıvı hücre içeriğinden kaynaklanmadığını ifade ettikleri başka çalışmalar da mevcuttur (20, 104). Bizim yapmış olduğumuz bu çalışmada, daha önce yapılmış olanları destekler şekilde VEGF'nin glukoz seviyesi ve pH ile negatif korelasyonu, LDH, protein seviyeleri ve hematokrit değeri ile ayrıca diğer çalışmalardan farklı olarak eozinofil sayısı ile korelasyonu bulundu, ek olarak plevral sıvı kolesterol seviyesi ile de VEGF'nin korelasyonu olduğu görüldü, albumin, ADA seviyeleri, BK, PNL, lenfosit ve monosit sayıları ile korelasyon bulunmadı. Yüksek LDH, düşük glukoz ve pH'nın VEGF ile korele olması VEGF'nin inflamatuvar ve malign hadiselerde yüksek bulunmasından dolayı beklenebilecek bir bulgudur. Protein ve kolesterol ile olan korelasyon da eksüdatif efüzyonlarda bu parametrelerin yüksek bulunuyor olması ile ilgili olabilir. VEGF ile eozinofil korelasyonunun ise daha önce de bahsedildiği gibi eozinofillerden VEGF salınımı ile ilgili olması muhtemeldir, fakat lökosit, monosit, lenfosit gibi diğer hücre içeriği ile

korelasyonunun bulunmaması da VEGF'nin plevral sıvı hücre içeriğinden çok plevrayı invaze eden malign tümör hücrelerinden ve mezotel hücrelerinden kaynaklandığını düşündürmektedir.

Normal şartlarda plevra radyolojik olarak görülmez, fakat inflamasyon veya inflamasyonu takiben fibrozis geliştiğinde, göğüs duvarından ayrı bir hat olarak seçilebilir (7). Bir çok inflamatuvar olayı takiben (romatoid plörezi gibi immunolojik hastalıklar, ampiyem, tüberküloz plörezi gibi infeksiyonlar, asbest maruziyeti, malignite, hemotoraks, CABG sonrası, üremik plörezi v.b) plevral fibrozis ortaya çıkabilmektedir. Plevral inflamasyonu takiben ortaya çıkan plevral fibrozis genellikle eksüdatif plevral efüzyonla ilişkilidir. TGF- β , bFGF ve PDGF plevral fibrozis gelişiminde anahtar rol oynamaktadır, TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8 ve VEGF gibi başka sitokinlerin de rolü olduğu düşünülmektedir (110). Plevral fibrozis gelişiminde anahtar rol oynayan TGF- β da ayrıca mezotel hücrelerinden VEGF salınımına yol açmaktadır (103). Anti-VEGF antikollarının tavşanlarda intraplevral enjeksiyonunun plevral anjiogenez ve plörodezisi anlamlı olarak azalttığı görülmüştür ve plörodezis için anjiogenezin önemli olduğu yorumu yapılmıştır (111). Bu bulgular VEGF'nin plevral fibrozis gelişiminde rolü olabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte bizim gözlemlerimize göre VEGF ve plevral kalınlaşma ilişkisi daha önce araştırılmamıştır. Hastalarımızın plevral sıvı VEGF seviyesi ile plevral kalınlaşma ilişkisi analiz edildiğinde, VEGF değerlerinin BT'de plevral kalınlaşmanın bulunduğu hastalarda bulunmayanlara göre daha yüksek olduğu görüldü. Malign grupta plevral kalınlaşmanın benign gruba göre daha fazla bulunmuş olması nedeniyle, bu ilişki benign ve malign gruplar için ayrı ayrı değerlendirildi ve yine benzer şekilde kalınlaşmanın bulunduğu gruplarda VEGF plevral sıvı seviyeleri bulunmayanlara göre yüksek bulundu. Aradaki fark benign grupta istatistiksel olarak anlamlı, malign grupta ise anlamlılığa yakın bulundu. Yani ister benign ister malign olsun plevral sıvı VEGF seviyeleri kalınlaşmanın bulunduğu gruplarda daha yüksek bulunmuştur. Bu bulgular, VEGF seviyelerinin inflamasyonun yoğunluğu ve buna bağlı gelişen fibrozis ayrıca malign hastalıklarda plevral invazyonun derecesi ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Akciğer grafisi ile plevral sıvı miktarının belirlenmesi plevral efüzyon etyolojisi hakkında fikir sahibi olmaya yardım edebilir. Bir hemitoraksın tamamını kaplayan efüzyonların en sık sebebinin maligniteler olduğu hakkında genel bir görüş birliği mevcuttur (15). Porcel ve arkadaşlarının (112) değişik etyolojilere bağlı 766 plevral efüzyonu olan hastayı değerlendirdikleri çalışmalarında masif ve çok miktarda plevral sıvısı olan hastaların yarısından fazlasını malign plevral efüzyon oluşturuyordu (%55). Bizim çalışmamızda 97 plevral efüzyonu olan hastanın 33'ünün masif plevral efüzyonu vardı ve bunlardan 29'u malign nedenlere sekonder efüzyonlar idi (%88). Lee ve arkadaşlarının (103), tavşanlarla yapmış olduğu deneysel çalışmada, plevral sıvı VEGF seviyesi ve plevral sıvı volümü arasında güçlü bir korelasyon saptanmıştır, fakat plevral sıvı miktarı ile VEGF seviyesi ilişkisinin gösterildiği daha önce yapılmış klinik bir çalışma bulunmamaktadır. Bizim çalışmamızda plevral sıvı VEGF seviyesi ile PA grafideki plevral sıvı miktarı arasında anlamlı ilişki mevcuttu. Masif plevral efüzyonu olan gruptaki VEGF değerleri, nonmasif ve minimal plevral sıvısı olan gruplara göre oldukça yüksek bulundu, nonmasif ve minimal plevral sıvısı olan gruplar arasında da fark vardı fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi. Benign ve malign gruplarda da yine en yüksek değerler masif efüzyon gruplarında bulundu. Benign grupta nonmasif ve minimal efüzyonu olan gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi, malign grupta bu iki grup arasında da anlamlı fark olduğu görüldü. Eksüdatif plevral efüzyonların oluşumunda önemli rol oynayan VEGF'nin miktarındaki artışın plevral sıvı miktarında artışla ilişkili olması muhtemeldir. Malign plevral efüzyonda daha yüksek değerleri saptanan VEGF'nin, malign ve benign gruplar ayrı ayrı değerlendirildiğinde de masif efüzyonlarda nonmasif ve minimal olanlara göre yine daha yüksek değerlerin saptanıyor olması da bu görüşü desteklemektedir.

Sonuç olarak plevral sıvıda yüksek VEGF seviyeleri, biyokimyasal analizde düşük pH ve glukoz, yüksek LDH seviyesi saptanan, masif plevral efüzyonu olan, BT'de plevral kalınlaşmanın tespit edildiği hastalarda malign plevral efüzyonu akla getirmelidir. Bizim yapmış olduğumuz bu çalışmada 5000 pg/mL'nin üzerindeki değerler malign ve parapnömonik efüzyon gruplarında

saptanmıştır, klinik ve radyolojik olarak parapnömonik efüzyonun ekarte edildiği hastalarda böyle yüksek değerler malign efüzyonu düşündürmelidir.

Farklı etyolojilere sekonder gelişen plevral sıvılardaki VEGF değerlerinin overlpleri olması nedeniyle tek başına ayırıcı tanıda kullanımı mümkün gibi görünmemektedir, fakat ek tetkiklerle birlikte tanıya yardımcı bir parametre olabilir. Özellikle eksüdatif plevral efüzyon oluşumunda önemli rolü olduğu, daha önceki çalışmalarda ve bizim yapmış olduğumuz çalışmada da desteklenmiş olan VEGF'nin değişik noktalarda inhibisyonunun tedavide kullanılabilir olduğu, özellikle malign plevral efüzyonlarda deneysel çalışmalarla gösterilmiş olup bu görüşü malign ve diğer eksüdatif efüzyonlar için destekleyecek ileri klinik çalışmalara da ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

1. Plevral efüzyon patogenezinde önemli rol oynadığı bilinen VEGF, özellikle eksüdatif efüzyonların oluşumunda kritik role sahiptir.
2. VEGF, eksüdatif plevral sıvılarda transüdatif olanlara göre oldukça yüksek saptanmaktadır.
3. VEGF'nin malign sebeplere bağlı oluşan plevral sıvılarda benign sebeplere bağlı oluşanlara göre de daha yüksek değerleri saptanmaktadır.
4. Bizim çalışmamızda, VEGF'nin 5000 pg/mL ve üzerindeki değerleri parapnömonik efüzyon ve malign etyolojilere bağlı gelişen plevral sıvılarda saptandı.
5. VEGF'nin glukoz seviyesi ve pH ile negatif, protein, LDH, kolesterol seviyeleri, hematokrit değeri ve mutlak eozinofil sayısı ile pozitif korelasyonu olduğu görüldü.
6. VEGF masif plevral efüzyonlarda ve plevral kalınlaşmanın bulunduğu gruplarda bulunmayanlara göre oldukça yüksek saptandı.
7. VEGF seviyesi plevral sıvı miktarı ve kalınlaşma varlığı ile ilişkilili olabilir.
8. Sonuç olarak bütün bulgular birlikte değerlendirildiğinde, plevral sıvı VEGF seviyelerinin gruplar arasında overlaplerinin olması sebebiyle tek başına kullanımının tanıdaki yararı kısıtlı gibi görünmekle birlikte eksüdatif efüzyonları transüdatif olanlardan, benign kaynaklı efüzyonları malign kaynaklı olanlardan ayırmada diğer tanısal işlemlere ek olarak yararlı bir parametre olabilir.
9. Eksüdatif plevral efüzyonların, özellikle de malign efüzyonların patogenezinde rol alan VEGF'nin gelecekte anti-VEGF stratejilerle blokajının, tekrarlayan efüzyonların tedavisinde kullanılabilecek olması umut vaad ediyor gibi gözükmeyle birlikte, deneysel çalışmaların klinik çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Metintaş S. Plevral efüzyon epidemiyolojisi. Çavdar T, Ekim N (Ed). Plevra Hastalıkları. Toraks Kitapları, Sayı 4. İstanbul, Turgut yayıncılık, 2003: 16-25.
2. Köktürk O. Transüda eksüda ayırımı ve plevral efüzyonlu hastaya yaklaşım. Çavdar T, Ekim N.(Ed). Plevra Hastalıkları. Toraks kitapları, Sayı 4. İstanbul, Turgut yayıncılık, 2003: 105-121.
3. Grove CS, Lee YCG. Vascular endothelial growth factor: the key mediator in pleural effusion formation. Curr Opin Pulm Med. 2002; 8: 294–301.
4. Sack U, Hoffmann M, Zhao XJ, Chan KS, Hui DS, Gosse H, et al. Vascular endothelial growth factor in pleural effusions of different origin. Eur Respir J. 2005; 25: 600-604.
5. Bakırcı T, Alpar S, Uçar N, Turgut AS, Dursun B, Sertkaya D ve ark. Plevral efüzyonun ayırıcı tanısında “Vasküler Endotelial ‘Growth’ Faktör” ün tanısai değeri. Solunum Hastalıkları. 2004; 15: 170-175.
6. Kraft A, Weindel K, Ochs A, Marth C, Zmija J, Schumacher P, et al. Vascular endothelial growth factor in the sera and effusions of patients with malignant and nonmalignant disease. Cancer. 1999; 85: 178-87.
7. Light RW. Pleural Diseases (3rd Ed). Baltimore, Williams and Wilkins, 1995: 1-35.
8. Sahn SA. The pleura. Am Rev Respir Dis. 1988; 138: 184-234.
9. Fraser RS, Müller NL, Colman N, Pare PD (Eds). Diagnosis of Diseases of the Chest (4th ed). Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1999: 151-171.

10. Broaddus VC, Light RW. Disorders of the pleura : General principles and diagnostic approach. In: Murray JF, Nadel JA (Eds). Textbook of Respiratory Medicine (2nd ed). Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1994: 2145-2163.
11. Kinasewitz GT. Pleural fluid dynamics and effusions. In: Fishman AP (Ed). Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders (3rd ed). New York, McGraw-Hill Book Company, 1998: 1389-1409.
12. Özyardımcı N. Plevra ve Plevral hastalıklar. In: Özyardımcı N (Ed). Nonspesifik Akciğer Hastalıkları. Bursa: Uludağ Üniversitesi Basımevi, 1999:1043-1067.
13. Ward ME, Roussos C, Macklem PT. Respiratory mechanics. In: Murray JF, Nadel JA (Eds), Textbook of Respiratory Medicine (2nd ed). Philadelphia, W.B. Saunders, 1994: 90-138.
14. Miserocchi G. Physiology and pathophysiology of pleural fluid turnover. Eur Respir J. 1997; 10: 219-225.
15. Light RW. Pleural diseases. (4th ed). Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2001: 8-123.
16. Wiener-Kronish JP, Broaddus VC. Interrelationship of pleural and pulmonary interstitial liquid. Ann Rev Physiol. 1993; 55: 209-226.
17. Kirschner PA. Porous diaphragm syndromes. Chest Surg Clin N Am. 1998; 8: 449-472.
18. Miserocchi G, Negrini D. Contribution of Starling and lymphatic flows to pleural liquid exchange in anesthetized rabbits. J Appl Physiol. 1986; 61: 325-330.
19. Negrini D, Ballard ST, Benoit JN. Contribution of lymphatic myogenic activity and respiratory movements to pleural lymph flow. J Appl Physiol. 1994; 76: 2267-2274.

20. Cheng D, Rodriguez RM, Perkett EA, Rogers J, Bienvenu G, Lappalainen U, et al. Vascular endothelial growth factor in pleural fluid. *Chest*. 1999; 116: 760-765.
21. Thickett DR, Armstrong L, Millar AB. Vascular endothelial growth factor (VEGF) in inflammatory and malignant pleural effusions. *Thorax*. 1999; 54: 707-710.
22. Allen SJ, Laine GA, Drake RE, Gabel JC. Superior vena caval pressure elevation causes pleural effusion formation in sheep. *Am J Physiol*. 1988; 255: H492-495.
23. Verkman AS, Matthay MA, Song Y. Aquaporin water channels and lung physiology. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2000; 278: L867- 879.
24. Yang B, Folkesson HG, Yang J, Matthay MA, Ma T, Verkman AS. Reduced osmotic water permeability of the peritoneal barrier in aquaporin-1 knockout mice. *Am J Physiol*. 1999; 276: C76-81.
25. Anthonisen NR, Martin RR. Regional lung function in pleural effusion. *Am Rev Respir Dis*. 1977; 116: 201-207.
26. Balcı K. (Ed). *Göğüs Hastalıkları* (2. Baskı). Konya, Atlas Tıp Kitabevi, 1991: 365.
27. Bernstein A, White FZ. Unusual physical findings in pleural effusions. *Ann Intern Med*. 1952; 37: 733-738.
28. Desai RS, Wilson AG. Pleura and pleural disorders. In: Armstrong P, Wilson AG, Dee P, Hansell DM (Eds). *Imaging of diseases of the chest* (3rd ed). London, Mosby, 2000: 727-787.
29. Collins JD, Burwell D, Furmanski S, Lorber P, Steckel RJ. Minimal detectable pleural effusions. A roentgen pathology model. *Radiology*. 1972; 105: 51-53.

30. Raasch BN, Carsky EW, Lane EJ, O'Callaghan JP, Heitzman ER. Pleural effusion: Explanation of some typical appearances. *AJR Am J Roentgenol.* 1982; 139: 899-904.
31. Liberson M. Diagnostic significance of the mediastinal profile in massive unilateral pleural effusions. *Am Rev Respir Dis.* 1963; 88: 176-180.
32. Ruskin JA, Gurney JW, Thorsen MK, Goodman LR. Detection of pleural effusions on supine chest radiographs. *AJR Am J Roentgenol.* 1987; 148: 681-683.
33. Wernecke K. Ultrasound study of the pleura. *Eur Radiol.* 2000; 10: 1515-1523.
34. Broaddus VC, Light RW. Disorders of the pleura : General principles and diagnostic approach. In: Murray JF, Nadel JA (Eds). *Textbook of Respiratory Medicine (3rd ed)*, Philadelphia, W.B. Saunders Company, Vol 2, 2000; 1995-2012.
35. Light RW. Radiographic Examinations, In: *Pleural Diseases (3rd ed)*. Baltimore, Williams and Wilkins, 1995: 18-34.
36. Müller NL. Pleural Abnormalities. In: Fraser RS, Colman N, Müller NL, Pare PD (Eds). *Diagnosis of Diseases of the Chest. (4th ed)*, Philadelphia, W.B.Saunders, 1999: 563-94.
37. Müller NL. Imaging of the pleura. *Radiology.* 1993; 186:297.
38. Frola C, Cantoni S, Turtulici I, Leoni C, Loria F, Gaeta M, et al. Transudative vs. exudative pleural effusions: differentiation using Gd-DTPA- enhanced MRI. *Eur Radiol.* 1997; 7: 860-864.
39. Harris GN, Rozenshtein A, Schiff MJ. Benign fibrous mesothelioma of the pleura: MR imaging findings. *AJR Am J Roentgenol.* 1995; 165: 1143-1144.

40. Maskell NA, Butland RJ; Pleural Diseases Group, Standards of Care Committee, British Thoracic Society. BTS Guidelines for the investigation of a unilateral pleural effusion in adults. *Thorax*. 2003; 58 (Suppl II): ii8-ii17.
41. Light RW. Thoracentesis and pleural biopsy. In: Wang KP (Ed). *Biopsy Techniques in Pulmonary Disorders*. New York, Raven Press, 1989: 29-44.
42. Selçuk T. İnvazif tanı yöntemleri-1: torasentez, plevra biopsisi, torakoskopi. Çavdar T, Ekim N.(Ed). *Plevra Hastalıkları*. Toraks kitapları, Sayı 4. İstanbul, Turgut yayıncılık, 2003: 92-101.
43. Grogan DR, Irwin RS, Channick R, Raptopoulos V, Curley FJ, Bartter T, et al. Complications associated with thoracentesis: A prospective randomized study comparing three different methods. *Arch Intern Med*. 1990; 150: 873-877.
44. Yorgancıoğlu A. Plevral sıvı analizi-1. Sıvının görünümü ve hücresel değerlendirme. Çavdar T, Ekim N (Ed). *Plevra Hastalıkları*. Toraks kitapları, Sayı 4. İstanbul, Turgut yayıncılık, 2003: 40-47.
45. Light RW. Diagnostic principles in pleural disease. *Eur Respir J*. 1997; 10: 476- 481.
46. Noppen M, De Waele M, Li R, Gucht KV, D'Haese J, Gerlo E, et al. Volume and cellular content of normal pleural fluid in humans examined by pleural lavage. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000; 162: 1023-1026.
47. Demir T. Plevral sıvıların değerlendirilmesi. Mutlu B (Ed). *Plevra ve Hastalıkları*. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Kitap Dizisi-6: 30-36.
48. Light RW, Erozan YS, Ball WC Jr. Cells in pleural fluid. Their value in differential diagnosis. *Arch Intern Med*. 1973; 132 : 854-860.
49. Spriggs AI, Boddington MM. Absence of mesothelial cells from tuberculous pleural effusions. *Thorax*. 1960; 15: 169-171.

50. Domagala W, Emeson EE, Koss LG. T and B lymphocyte enumeration in the diagnosis of lymphocyte-rich pleural fluids. *Acta Cytol.* 1981; 25: 108-110.
51. Adelman M, Albelda SM, Gottlieb J, Haponik EF. Diagnostic utility of pleural fluid eosinophilia. *Am J Med.* 1984; 77: 915-920.
52. Spriggs AI, Boddington MM. *The cytology of effusions* (2nd ed). Grune & Stratton New York, NY. 1968: 12-14.
53. Light R.W, Macgregor MI, Luchsinger PC, Ball WC Jr. Pleural effusions: the diagnostic separation of transudates and exudates. *Ann Intern Med.* 1972; 77: 507-513.
54. Romero-Candeira S, Hernandez L, Romero-Brufao S, Orts D, Fernandez C, Martin C. Is it meaningful to use biochemical parameters to discriminate between transudative and exudative pleural effusions? *Chest.* 2002; 122: 1524-1529.
55. Light RW. Clinical manifestations and useful tests. In: Light RW (Ed). *Pleural Diseases* (3rd ed). Baltimore; Williams & Wilkins, 1995: 36-74.
56. Kjeldsberg CR, Knight JA. Pleural and pericardial fluids (3rd ed). In: Kjeldsberg CR, Knight JA (Eds). *Body fluids*. Chicago, American Society of Clinical Pathologists, 1993: 159-221.
57. Melsom RD. Diagnostic reliability of pleural fluid protein estimation. *J R Soc Med.* 1979; 72: 823-825.
58. Pistolesi M, Miniati M, Giuntini C. Pleural liquid and solute exchange. *Am Rev Respir Dis.* 1989; 140: 825-847.
59. Roth BJ, O'Meara TF, Cragun WH. The serum-effusion albumin gradient in the evaluation of pleural effusions. *Chest.* 1990; 98: 546-549.

60. Cobben NA, van Belle AF, Pennings HJ, Mulder PG, van Dieijen-Visser MP, Wouters EF, et al. Diagnostic value of lactate dehydrogenase isoenzyme pattern in pleural effusions. *Eur J Clin Chem Clin Biochem.* 1997; 35: 523-528.
61. Light RW, Ball WC. Glucose and amylase in pleural effusions. *JAMA.* 1973; 225: 257-260.
62. Pettersson T, Weber TH, Ojala K. Creatine kinase isoenzyme BB as a tumor marker in pleural effusions. *Clin Chem.* 1981; 27: 1147-1148.
63. Klockars M, Pettersson T, Riska H. Pleural fluid lysozyme in tuberculous and non-tuberculous pleurisy. *Br Med J.* 1976; 1: 1381.
64. Vereza-Hernando HR, Masa Jimenez JF, Dominquez Juncal L, Perez Garcia-Buela J, Martin Egana MT, Fontan Bueso J. Meaning and diagnostic value of determining the lysozyme level of pleural fluid. *Chest.* 1987; 91: 342-345.
65. Strankinga WF, Nauta JJ, Straub JP, Stam J. Adenosine deaminase activity in tuberculous effusions a diagnostic test. *Tubercle.* 1987; 68: 137-140.
66. Valdes L, Alvarez D, San Jose E, Juanatey JR, Pose A, Valle JM, et al. Value of adenosine deaminase in the diagnosis of tuberculous pleural effusions in young patients in a region of high prevalence of tuberculosis. *Thorax.* 1995; 50: 600-603.
67. Görgüner M, Cerci M, Görgüner I. Determination of adenosine deaminase activity and its isoenzymes for diagnosis of pleural effusions. *Respirology.* 2000; 5: 321-324.
68. Meisel S, Shamiss A, Thaler M, Nussinovitch N, Rosenthal T. Pleural fluid to serum bilirubin concentration ratio for the separation of transudates from exudates. *Chest.* 1990; 98: 141-144.
69. Costa M, Quiroga T, Cruz E. Measurement of pleural fluid cholesterol and lactate dehydrogenase. A simple and accurate set of indicators for separating exudates from transudates. *Chest.* 1995; 108: 1260-1263.

70. Hamm H, Brohan U, Bohmer R, Missmahl HP. Cholesterol in pleural effusions. A diagnostic aid. Chest. 1987; 92: 296-302.
71. Alataş F. Plevral sıvı analizi-2, biyokimyasal değerlendirme. Çavdar T, Ekim N (Ed). Plevra Hastalıkları. Toraks Kitapları, Sayı 4. İstanbul, Turgut yayıncılık, 2003: 48-65.
72. Sahn SA, Willcox ML, Good JT Jr, Potts DE, Filley GF. Characteristics of normal rabbit pleural fluid: physiologic and biochemical implications. Lung. 1979; 156: 63-69.
73. Sahn SA, Good JT Jr. Pleural fluid pH in malignant effusions. Diagnostic, prognostic, and therapeutic implications. Ann Intern Med. 1988; 108: 345-349.
74. Light RW, Rodriguez RM. Management of parapneumonic effusions. Clin Chest Med. 1998; 19: 373-382.
75. Halla JT, Schrohenloher RE, Volanakis JE. Immune complexes and other laboratory features of pleural effusions. Ann Intern Med. 1980; 92: 748-752.
76. Villena V, Lopez-Encuentra A, Echave-Sustaeta J, Martin-Escribano P, Ortuno-de-Solo B, Estenoz-Alfaro J. Interferon-gamma in 388 immunocompromised and immunocompetent patients for diagnosis pleural tuberculosis. Eur Respir J. 1996; 9: 2635-2639.
77. Ribera E, Ocana I, Martinez-Vazquez JM, Rossell M, Espanol T, Ruibal A. High level of interferon gamma in tuberculous pleural effusion. Chest. 1988; 93: 308-311.
78. Köktürk O, Ekim N, Fırat H, Nadirler F. Tüberküloz plörezilerinde plevra sıvısı/serum gamma interferon oranının tanısal değeri. Toraks Dergisi. 2000; 1: 30-34.
79. Ulubaş Berberoğlu B, Mutlu AG, Ökten F, Başer Y. 164 tüberküloz plörezili olgunun retrospektif incelenmesi. Solunum Hastalıkları. 2000; 11: 401-405.

80. Good JT Jr, King TE, Antony VB, Sahn SA. Lupus pleuritis. Clinical features and pleural fluid characteristics with special reference to pleural fluid antinuclear antibodies. *Chest*. 1983; 84: 714-718.
81. Light RW. Diagnostic approach in a patient with pleural effusion. *Eur Respir Mon*. 2002; 22: 131-145.
82. Prakash UB, Reiman HM. Comparison of needle biopsy with cytologic analysis for the evaluation of pleural effusion: analysis of 414 cases. *Mayo Clin Proc*. 1985; 60: 158-164.
83. Yancopoulos GD, Davis S, Gale NW, Rudge JS, Wiegand SJ, Holash J. Vascular-specific growth factors and blood vessel formation. *Nature*. 2000; 407: 242-248.
84. Bikfalvi A. Recent developments in the inhibition of angiogenesis: examples from studies on platelet factor-4 and the VEGF/VEGFR system. *Biochem Pharmacol*. 2004; 68: 1017-1021.
85. Shalaby R, Rossant J, Yamaguchi TP, Gertsenstein M, Wu XF, Breitman ML, et al. Failure of blood-island formation and vasculogenesis in Flk-1 deficient mice. *Nature*. 1995; 376: 62-66.
86. Ferrara N. Role of VEGF in regulation of physiological angiogenesis. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2001; 280: C1358-1366.
87. Roy H, Bhardwaj S, Yla-Herttuala S. Biology of vascular endothelial growth factors. *FEBS Lett*. 2006; 580: 2879-2887.
88. Zachary I. Molecules in focus VEGF. *Int J Biochem Cell Biol*. 1998; 30: 1169-1174.
89. Rosenstein JM, Krum JM. New roles for VEGF in nervous tissue-beyond blood vessels. *Exp Neurol*. 2004; 187: 246-253.
90. Ferrara N, Davis-Smyth T. The biology of VEGF. *Endocr Rev*. 1997; 18: 4-25.

91. Clauss M. Molecular biology of the VEGF and the VEGF receptor family. *Semin Thromb Hemost.* 2000; 26: 561-569.
92. Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med.* 2003; 9: 669-676.
93. Ortega N, L'faqihi F-E, Plouet J. Control of VEGF angiogenic activity by the extracellular matrix. *Biol Cell.* 1998; 90 :381-390.
94. Dvorak HF, Brown LF, Detmar M, Dvorak AM. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor, microvascular hyperpermeability and angiogenesis. *Am J Pathol.* 1995; 146: 1029-1039.
95. Parikh AA, Ellis LM. The vascular endothelial growth factor family and its receptors. *Hematol Oncol Clin N Am.* 2004; 18: 951-971.
96. Yazır Y, Gonca S, Filiz S, Dalçık H. Endotel hücreleri için önemli bir protein ailesi; vasküler endotelyal büyüme faktörü (vegf), ailenin üyeleri, yapısı ve sentezi. *C. Ü. Tıp Fakültesi Dergisi.* 2004; 26: 181-184.
97. Longo R, Sarmiento R, Fanelli M, Capaccetti B, Gattuso D, Gasparini G. Anti-angiogenic therapy: Rationale, challenges and clinical studies. *Angiogenesis.* 2002; 5: 237-256.
98. Bates DO, Hillman NJ, Williams B, Neal CR, Pocock TM. Regulation of microvascular permeability by vascular endothelial growth factors. *J Anat.* 2002; 200: 581-597.
99. Mohammed KA, Nasreen N, Hardwick J, Logie CS, Patterson CE, Antony VB. Bacterial induction of pleural mesothelial monolayer barrier dysfunction. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2001; 281: L119-25.
100. Yanagawa H, Takeuchi E, Suzuki Y, Ohmoto Y, Bando H, Sone S. Vascular endothelial growth factor in malignant pleural effusion associated with lung cancer. *Cancer Immunol Immunother.* 1999; 48: 396-400.

- 101.** Verheul HM, Hoekman K, Jorna AS, Smit EF, Pinedo HM. Targeting vascular endothelial growth factor blockade: ascites and pleural effusion. *The Oncologist*. 2000; 5: S1, 45-50.
- 102.** Strizzi L, Catalano A, Vianale G, Orecchia S, Casalini A, Tassi G, et al. Vascular endothelial growth factor is an autocrine growth factor in human malignant mesothelioma. *J Pathol*. 2001; 193: 468-475.
- 103.** Lee YCG, Melkerneker D, Thompson PJ, Light RW, Lane KB. Transforming growth factor beta induces vascular endothelial growth factor elaboration from pleural mesothelial cells in vivo and in vitro. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002; 165: 88-94.
- 104.** Cheng D, Lee YCG, Rogers JT, Perkett EA, Moyers JP, Rodriguez RM, et al. Vascular endothelial growth factor level correlates with transforming growth factor-beta isoform levels in pleural effusions. *Chest*. 2000; 118: 1747-1753.
- 105.** Kaya A, Poyraz B, Celik G, Ciledag A, Gulbay BE, Savas H, et al. Vascular endothelial growth factor in benign and malignant pleural effusions. *Arch Bronconeumol*. 2005; 41: 376-379.
- 106.** Momi H, Matsuyama W, Inoue K, Kawabata M, Arimura K, Fukunaga H, et al. Vascular endothelial growth factor and proinflammatory cytokines in pleural effusions. *Respir Med*. 2002; 96: 817-822.
- 107.** Yeo KT, Wang HH, Nagy JA, Sioussat TM, Ledbetter SR, Hoogewerf AJ, et al. Vascular permeability factor (vascular endothelial growth factor) in guinea pig and human tumor and inflammatory effusions. *Cancer Res*. 1993; 53: 2912-2918.
- 108.** Nishigaki Y, Fujiuchi S, Yamazaki Y, Matsumoto H, Takeda A, Fujita Y, et al. Increased vascular endothelial growth factor in acute eosinophilic pneumonia. *Eur Respir J*. 2003; 21: 774-778.
- 109.** Ishimoto O, Saijo Y, Narumi K, Kimura Y, Ebina M, Matsubara N, et al. High level of vascular endothelial growth factor in hemorrhagic pleural effusion of cancer. *Oncology*. 2002; 63: 70-75.

- 110.** Jantz MA, Antony VB. Pleural fibrosis. Clin Chest Med. 2006; 27: 181-191.

- 111.** Guo YB, Kalomenidis I, Hawthorne M, Parman KS, Lane KB, Light RW. Pleurodesis is inhibited by anti-vascular endothelial growth factor antibody. Chest. 2005; 128: 1790-1797.

- 112.** Porcel JM, Vives M. Etiology and pleural fluid characteristics of large and massive effusions. Chest. 2003; 124: 978-983.