

DOI: 10.14235/bs.2018.2130

Manuscript Type: Original Article

Turkish Title: Akciğer Kanserine Eşlik Eden Plevral Effüzyonların Benign-Malign Ayırımında, Biyokimyasal Değişkenler ve Plevral Sıvının Hücre Sayımı Kullanılabilir mi?

Turkish Running Head: Plevral Effüzyonların Benign-Malign Ayırımı

Title: May Biochemical Variables and Pleural Fluid Cell Count Be Used in The Benign-Malign Differentiation of Pleural Effusions Associated with Lung Cancer?

Running Head: Benign-Malign Differentiation of Pleural Effusions

Authors: Sami DENİZ¹ Zübeyde GÜLCE¹ Jülide Emre ÇELDIR² Yusuf AYDEMİR³ Dursun ALİZOROĞLU¹ Ahmet Emin ERBAYCU¹

Institutions: ¹SBÜ Suat Seren Gogus Hastaliklari ve Cerrahisi Egitim ve Arastirma Hastanesi, Gogus Hastaliklari, Izmir, Türkiye

²Turgutlu Devlet Hastanesi, Göğüs Hastalıkları, Manisa, Türkiye

³Sakarya Üniversitesi, Göğüs Hastalıkları, Sakarya, Türkiye

Address for Correspondence: Sami DENİZ sami.deniz@saglik.gov.tr

Cite this article as: Deniz S, Gülce Z, Çeldir JE, Aydemir Y, Alizoroğlu D, Erbaycu AE. May Biochemical Variables and Pleural Fluid Cell Count Be Used in The Benign-Malign Differentiation of Pleural Effusions Associated with Lung Cancer? Bezmialem Science 2018. DOI: 10.14235/bs.2018.2130

This article has been accepted for publication and undergone full peer review but has not been through the copyediting, typesetting, pagination and proofreading process, which may lead to differences between this version and the Version of Record. Please cite this article as: Deniz S, Gülce Z, Çeldir JE, Aydemir Y, Alizoroğlu D, Erbaycu AE. May Biochemical Variables and Pleural Fluid Cell Count Be Used in The Benign-Malign Differentiation of Pleural Effusions Associated with Lung Cancer? Bezmialem Science 2018. DOI: 10.14235/bs.2018.2130

©Copyright 2018 by Bezmialem Vakif University - Available online at www.bezmialemscience.org

Akciğer Kanserine Eşlik Eden Plevral Effüzyonların Benign-Malign Ayırımında, Biyokimyasal

Değişkenler ve Plevral Sıvının Hücre Sayımı Kullanılabilir mi?

Amaç: Akciğer kanserli hastalarda plevral effüzyon sıklıkla karşılaşılan bir durumdur. Sıvının malign-benign ayırımı tedavi kararı açısından çok önemlidir, çünkü malign sıvılar inoperabilite kriteri olarak kabul edilir. Çalışmamızda malign ve benign karakterde olan plevral sıvıların laboratuvar sonuçları arasında farklılık olup olmadığının belirlenmesi amaçlandı.

YÖNTEMLER

Sitolojik olarak akciğer kanseri tanısı konulmuş ve plevral effüzyonun benign-malign ayırımı yapılmış olan 135 hasta, retroseptif olarak değerlendirildi. Sıvı biyokimyası, kan gazı ve hücre sayımı açısından benign ve malign gruplar karşılaştırıldı.

BULGULAR

Hastaların 104'ü erkek, 31'i kadın ve yaş ortalaması 63.5 ± 11.4 idi. Histolojik olarak en sık adenokarsinom (%56) saptandı. %58.5 hastada sağ plevral effüzyon mevcuttu. Kadınlarda malign effüzyon oranı daha fazlaydı. (Malign/Benign; K: 21/10, E: 48/56). Plevra sıvısında; albumin, protein, eritrosit sayısı (RBC) ve hematokrit (Htc) değerleri malign grupta daha yüksek olmak üzere, anlamlı farklılık saptandı (Sırasıyla p: 0.001, 0.018, 0.009, 0.016). Albumin için kesim noktası; 2.85 ve OR:

This article has been accepted for publication and undergone full peer review but has not been through the copyediting, typesetting, pagination and proofreading process, which may lead to differences between this version and the Version of Record. Please cite this article as: Deniz S, Gülce Z, Çeldir JE, Aydemir Y, Alizoroğlu D, Erbaycu AE. May Biochemical Variables and Pleural Fluid Cell Count Be Used in The Benign-Malign Differentiation of Pleural Effusions Associated with Lung Cancer? Bezmialem Science 2018. DOI: 10.14235/bs.2018.2130

2.02, Htc için, 4.7 ve OR: 6.25, RBC için, 300 ve OR: 6.25, protein için, 4.45 ve OR: 2.08 olarak saptandı. SONUÇ: Akciğer kanserine eşlik eden plevral sıvılarda plevral sıvı albumin, hematokrit, eritrosit ve protein düzeyleri malign – benign ayırımını yapmada yardımcıdır.

Anahtar Kelimeler: Plevral effüzyon, akciğer kanseri, sıvı biyokimyası

This article has been accepted for publication and undergone full peer review but has not been through the copyediting, typesetting, pagination and proofreading process, which may lead to differences between this version and the Version of Record. Please cite this article as: Deniz S, Gülce Z, Çeldir JE, Aydemir Y, Alizoroğlu D, Erbaycu AE. May Biochemical Variables and Pleural Fluid Cell Count Be Used in The Benign-Malign Differentiation of Pleural Effusions Associated with Lung Cancer? Bezmialem Science 2018. DOI: 10.14235/bs.2018.2130

©Copyright 2018 by Bezmialem Vakif University - Available online at www.bezmialemscience.org

Can Biochemical Variables and Pleural Fluid Cell Count Be Used in The Benign-Malign

Aim: Pleural effusion is frequently encountered in patients with lung cancer. Malignant-benign differentiation of the fluid is very important for treatment decision because malignant fluid is considered as the inoperability criterion. However, this distinction is not clinically feasible and may require a cytological examination of the fluid via invasive procedures. The aim of this study was to determine whether there was any difference between laboratory results of malignant and benign pleural fluid in our study.

METHODS

We retrospectively evaluated 135 patients with cytologically diagnosed lung cancer and underwent benign-malignant differentiation of pleural effusion. Benign and malignant groups were compared in terms of fluid biochemistry, blood gas and cell count. RESULTS: 104 patients were male, 31 were female and the mean age was 63.5 ± 11.4 . Histologically adenocarcinoma was determined as the most common (56%). Right pleural effusion was present in 58.5% of the patients. Malignant effusion rate was higher in women. (Malign / Benign; W: 21/10, M: 48/56). Albumin, protein, erythrocyte count (RBC) and hematocrit (Htc) values in pleural fluid were higher in the malignant group (P: 0.001, 0.018, 0.009, 0.016, respectively). Cutting point for albumin; 2.85 and OR: 2.02, for Htc, 4.7 and OR: 6.25, for RBC, 300 and OR: 6.25, for protein, 4.45 and OR: 2.08. CONCLUSION: In our study, the values of albumin, Htc, RBC and protein in pleural fluid were higher in malignant pleural effusion.

Keywords: Pleural effusion, lung cancer, fluid biochemistry

This article has been accepted for publication and undergone full peer review but has not been through the copyediting, typesetting, pagination and proofreading process, which may lead to differences between this version and the Version of Record. Please cite this article as: Deniz S, Gülce Z, Çeldir JE, Aydemir Y, Alizoroğlu D, Erbaycu AE. May Biochemical Variables and Pleural Fluid Cell Count Be Used in The Benign-Malign Differentiation of Pleural Effusions Associated with Lung Cancer? *Bezmialem Science* 2018. DOI: 10.14235/bs.2018.2130

©Copyright 2018 by Bezmialem Vakif University - Available online at www.bezmialemscience.org

GİRİŞ

Plevral sıvılar, hem sistemik, hem de akciğer ve plevra patolojilerine bağlı olarak ortaya çıkabilen ve sık karşılaşılan bir klinik problemdir (1). Sıvının transüda-eksuda yönünden değerlendirilmesi, sistemik ve pulmoner nedenleri ayırmada yardımcı olur. Transüda vasfındaki sıvılar sıklıkla konjestif kalp yetmezliği ve karaciğer sirozu gibi sistemik nedenlere bağlı olarak oluşurken; eksuda vasfındaki sıvılar, hem malign hem de bening akciğer hastalıklarının seyri sırasında ortaya çıkabilir. Tüm eksüdatif sıvıların yaklaşık %42-72'si malign hastalıklara ikincil olarak gelişir (2, 3). En sık akciğer kanserleri olmak üzere, hemen hemen bütün kanserler plevraya metastaz yapabilir ve sıvı oluşumuna sebep olabilir. Akciğer kanserli hastaların ilk değerlendirilmeleri sırasında yaklaşık %15 oranında plevral sıvı mevcuttur. Hastalığın seyri sırasında ise yaygın akciğer kanseri olan hastaların %50'sinde plevral sıvı gelişir (4).

Akciğer kanserli bir hastada malign plevral effüzyon tesbit edilmesi, evrelemede M1a olarak kabul edilir ve direkt olarak kanserin evre IV, yani inoperabl olduğunu belirtir (5). Ancak, kanserli hastalarda her effüzyon malign değildir. Akciğer kanserinde malign plevral tutulum olmadan, sekonder nedenlerle de effüzyon gelişebilir. Paramalign sıvı olarak adlandırılan bu sıvılar malign plörezi olarak kabul edilmez. Paramalign sıvılar postobstrüktif pnömoni, atelektazi, şilotoraks, pulmoner emboli, hipoproteinemiden dolayı da görülebilir (6). Bundan dolayı kanserli bir hastada, sıvının bening-malign ayırımı büyük önem taşımaktadır. Doğru tanıya ulaşmak için plevral aralıktan alınan sıvı ya da doku örneklerinin sito/histopatolojik incelemesi gerekmektedir. Ancak bu ayırım her zaman kolay değildir. Sitolojik inceleme dahil plevral sıvı örneğinin çeşitli analizleri ile tanı konulabilen olgu oranı, %50-60 arasındadır ve plevra dokusunun invazif yöntemlerle alınması gerekli olabilmektedir (2).

This article has been accepted for publication and undergone full peer review but has not been through the copyediting, typesetting, pagination and proofreading process, which may lead to differences between this version and the Version of Record. Please cite this article as: Deniz S, Gülce Z, Çeldir JE, Aydemir Y, Alizoroğlu D, Erbaycu AE. May Biochemical Variables and Pleural Fluid Cell Count Be Used in The Benign-Malign Differentiation of Pleural Effusions Associated with Lung Cancer? Bezmialem Science 2018. DOI: 10.14235/bs.2018.2130

©Copyright 2018 by Bezmialem Vakif University - Available online at www.bezmialemscience.org

Çalışmamızda; paramalign (benign) - malign plevral sıvıların ayırımında, invaziv yöntemlerden önce, plevral sıvıda standart olarak yapılan biyokimyasal testler ve hücre analizinin katkısının araştırılması amaçlanmıştır.

YÖNTEMLER

Hasta Seçimi

Çalışma; akciğer kanserli olgulara eşlik eden plevral effüzyon nedeniyle takip edilen son 5 yıla ait hastalarda yürütüldü. Sitolojik olarak akciğer kanseri tanısı olan, eşlik eden eksudatif plevral effüzyonun kesin olarak benign-malign ayırımı sitolojik olarak yapılmış ve sıvının biyokimyası, kan gazı, hücre sayısı incelenmiş, 135 hasta çalışmaya dahil edildi. Şilotoraks, psödoşilotoraks, transuda vasfındaki sıvılar ve ampiyem gibi diğer plevral hastalıklar çalışma dışında bırakıldı. Hastaların yaşı, cinsiyeti, akciğer kanserinin tipi, sıvının sitolojisi, kan gazı, biyokimyası (Albumin, Laktat dehidrogenaz (LDH), protein, eritrosit sayısı (RBC), hemotokrit (Htc) ve hücre sayımı sonuçları kaydedildi. Tüm biyokimyasal incelemeler; Roche-Hitachi Cobas 8000 ve 6000 cihazlarında, kan gazı incelemeleri; Radiometer ABL 700 cihazında, Hemogram incelemeleri; Beckman-Coulter AV 47160 LH 780 cihazında çalışıldı. Sıvı sitolojik incelemeleri; torasentezle alınan sıvı örneği Giemsa ve Hematoksilen-eosin boyamaları sonrası Cytospin 4 cihazında 700 rpm (rapid per minute) hızında 5 dk olarak çalışıldı. Çalışma için etik kurul onayı alındı.

This article has been accepted for publication and undergone full peer review but has not been through the copyediting, typesetting, pagination and proofreading process, which may lead to differences between this version and the Version of Record. Please cite this article as: Deniz S, Gülce Z, Çeldir JE, Aydemir Y, Alizoroğlu D, Erbaycu AE. May Biochemical Variables and Pleural Fluid Cell Count Be Used in The Benign-Malign Differentiation of Pleural Effusions Associated with Lung Cancer? Bezmialem Science 2018. DOI: 10.14235/bs.2018.2130

©Copyright 2018 by Bezmialem Vakif University - Available online at www.bezmialemscience.org

İstatistik

Araştırmada istatistiksel analizler SPSS 18 programında yapıldı. Tüm karşılaştırmalarda 1. tip hata payı $\alpha:0,05$ olarak belirlendi ve çift yönlü olarak test edildi. Sınıfsal değişkenlerin karşılaştırmalarında ki-kare test yöntemleri kullanıldı, sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Benign ve malign gruplar arasında biyokimya ve hücre sayımı açısından anlamlı bulunan değişkenler için ROC analizi yapıldı ve cut-off değerleri belirlendi. Bu cutt-off değerlerine göre tanısal testlerde spesifite ve sensitivite değerleri verildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 135 hastanın yaş ortalaması 63.5 yıl idi ve 104'ü erkek idi. Malign ve benign gruplar arasında cinsiyet ve plevral effüzyonun yerleşim yeri açısından fark yok idi (sırasıyla; 0.057, 0.20) (Tablo-1).

Benign ve malign gruplar arasında yapılan karşılaştırmada; albumin, protein, eritrosit ve Htc değerleri malign grupta daha yüksek olmak üzere, anlamlı farklılık saptandı (sırasıyla; $p:0.001$, 0.018, 0.009, 0.016) (Tablo-2).

Albumin için kesim noktası, 2.85 ve OR: 2.02, Htc için, 4.7 ve OR: 6.25, RBC için, 300 ve OR: 6.25, protein için, 4.45 ve OR: 2.08 olarak saptandı (Şekil-1).

Belirlenen değişkenler için en yüksek sensitivite albuminde, en yüksek spesifite ise proteinde saptandı (Tablo-3).

This article has been accepted for publication and undergone full peer review but has not been through the copyediting, typesetting, pagination and proofreading process, which may lead to differences between this version and the Version of Record. Please cite this article as: Deniz S, Gülce Z, Çeldir JE, Aydemir Y, Alizoroğlu D, Erbaycu AE. May Biochemical Variables and Pleural Fluid Cell Count Be Used in The Benign-Malign Differentiation of Pleural Effusions Associated with Lung Cancer? Bezmialem Science 2018. DOI: 10.14235/bs.2018.2130

TARTIŞMA

Malign plevral sıvılar, eksüda nitelikli sıvıların en sık karşılaşılan nedenlerinden birisidir; tüm eksüdatif sıvıların yaklaşık %42-72'si malign hastalıklara ikincil olarak gelişir (2). Akciğer kanseri, malign plevral efüzyonların %40-50'sine sebep olur. Kanser plevraya lenfatik veya hematojen yolla ya da direkt invazyon yolu ile metastaz yapabilir. Ancak kanser hücrelerinin plevrada sıvı oluşumuna hangi mekanizma ile neden olduğu henüz çok net olarak anlaşılamamıştır. En sık kabul edilen mekanizmalar vasküler permeabilite artışı ve bozulmuş drenaj olarak kabul edilmektedir (7,8).

Malign plevral sıvının makroskopik özellikleri spesifik değildir. Malign plevral efüzyon seröz, seröanjinoz veya hemorajik olabilir. Belirgin kanlı sıvılar, direkt plevral tutulumu düşündürmektedir. Seröz efüzyon ise sıklıkla lenfatik obstrüksiyon veya endobronşial lezyona bağlı atelektazi sonrası oluşur. Plevral sıvıda bugüne kadar yapılan tüm çalışmalarda tümör belirteçleri ve diğer biyokimyasal testlerin, ayırıcı tanıda yeterli katkı sağlamadığı ortaya konmuştur. Yanısıra; biyokimyasal analizin malign-benign ayırımında güvenilir olmadığı belirtilmiştir (9). Bu nedenle malign plevral effüzyonları benign lezyonlardan ayırmada sıvı sitolojisi incelenir. Ancak olguların yaklaşık sadece yarısında sitolojik incelemede malign hücreler saptanır (10). Sitoloji ile tanı konulamayan hastalara ileri invaziv işlemler gereklidir. Sıvının rutin incelenmesinin tanisal rolü olmasa da, makroskopik olarak hemorajik ve eksüda görünümlü sıvıların malign olma olasılığı yüksektir. Bu yüzden, akciğer kanserli olgularda eksüdatif ve hemorajik sıvıların, aksi kanıtlanmadığı sürece malign sıvı olarak kabul edilmesi gerektiği belirtilmiştir (11). Çalışmamızda da; plevral sıvıda, eksüda ile ilişkili albümin ve protein yüksekliğinin ve hemorajik görünümle ilişkili RBC ve Htc yüksekliğinin malign effüzyon olma olasılığını artırdığı tesbit edilmiştir. Albumin için $p=0.001$, protein için $p=0.018$, RBC için $p=0.009$, ve Htc için $p=0.016$ bulunmuştur.

This article has been accepted for publication and undergone full peer review but has not been through the copyediting, typesetting, pagination and proofreading process, which may lead to differences between this version and the Version of Record. Please cite this article as: Deniz S, Gülce Z, Çeldir JE, Aydemir Y, Alizoroğlu D, Erbaycu AE. May Biochemical Variables and Pleural Fluid Cell Count Be Used in The Benign-Malign Differentiation of Pleural Effusions Associated with Lung Cancer? Bezmialem Science 2018. DOI: 10.14235/bs.2018.2130

Tanı sırasında malign plevral effüzyonlu hastaların yaklaşık üçte birinde plevral mayı pH'sı 6.95-7.29 arasında değişir ve glukoz konsantrasyonu da düşüktür (10). Çalışmamızda plevra sıvı pH'ı sı malign sıvılarda daha asidik olmakla beraber, benign-malign ayırımında anlamlı farklılık izlenmedi ($p=0,837$). Sıvı glukoz seviyeleri için de benzer şekilde malign benign ayırımında anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Akciğer kanseri erkeklerde daha fazla görülmesine rağmen, malign plevral effüzyon kadınlarda daha sıktır (12,13). Çalışmamızda da; erkek hastalarımız daha fazla olmasına rağmen malign plevral effüzyonun kadınlarda daha sık olduğu görülmüştür. Kadınların %68'inde, erkeklerin ise %46'sında malign effüzyon saptandı.

Malign hastalığa eşlik eden plevral effüzyonlar genellikle 50 yaş üzerindedir (14,15). Malign sıvılı olguların yaş eğilimleri incelendiğinde; olguların %83'ünün 50 yaşın üzerinde olduğu bildirilmiştir (2). Bizim çalışmamızda da; yaş ortalaması malign sıvılarda 65, benign sıvılarda ise 62 olarak bulundu, ancak aralarındaki fark anlamlı değildi.

Plevral sıvı sitolojik incelemesinin tanı değeri kanser hücre tipine göre değişmektedir. En yüksek tanı oranı adenokarsinomda iken, skuamöz hücreli karsinomda bu oran daha düşüktür (16). Olgularımızın, %56'sında adenokarsinom, %20'sinde skuamöz hücreli karsinom ve %15'inde küçük hücreli karsinom tanıları olmak üzere adenokarsinom en yüksek oranla saptandı.

Sıvının yerleşim yeri açısından değerlendirildiğinde; bilateral effüzyonların %62,5'i, sağ effüzyonların %54,4'ü, sol effüzyonların ise %40'ı malign karakterde bulundu. Toplamda malign effüzyonların sağ tarafta daha fazla görülüyor olması, akciğerin lenfatik drenajın daha çok sağ sisteme olması ile açıklanmaktadır.

This article has been accepted for publication and undergone full peer review but has not been through the copyediting, typesetting, pagination and proofreading process, which may lead to differences between this version and the Version of Record. Please cite this article as: Deniz S, Gülce Z, Çeldir JE, Aydemir Y, Alizoroğlu D, Erbaycu AE. May Biochemical Variables and Pleural Fluid Cell Count Be Used in The Benign-Malign Differentiation of Pleural Effusions Associated with Lung Cancer? Bezmialem Science 2018. DOI: 10.14235/bs.2018.2130

©Copyright 2018 by Bezmialem Vakıf University - Available online at www.bezmialemscience.org

Çalışmamızda istatistiksel olarak malign sıvılarda anlamlı yüksek çıkan; albumin, protein, eritrosit ve hemotokrit düzeyleri için ROC eğrileri çizilerek cut-off değerleri hesaplandı. Beklendiği gibi tüm parametrelerde sensitivite ve spesifite değerleri tanısal verimlilikten uzaktı. Ancak eksudatif ve hemorajik görünümlü sıvılarda hızlıca ileri ve invazif inceleme yapılması gerektiği bilgisini doğrulamaktadır.

Araştırmamızın kısıtlılığı, retrospektif olmasından kaynaklanan, benign sıvıların etyolojik nedenleri konusunda yeterli bilgi içermemesidir. Benign sıvı etiyolojisinin bilinmesi yanlış negatiflik oranlarını saptamada yol gösterici olabilir. Araştırmamızın güçlü yönü ise bu alanda ülkemize ait veri eksikliğini gidermede katkı sağlamasıdır.

Sonuç olarak, akciğer kanserli hastalarda plevral sıvı varlığında; ileri yaş, kadın cinsiyet, sağ lokalizasyonlu veya primer tümörün adenokarsinom hücre tipinde olduğu eksudatif ve hemorajik sıvıların malign olma olasılığı daha yüksektir. İnvaziv yöntemler dışında, metastatik plevral sıvıları saptayacak biyokimyasal belirteçleri araştıran çalışmalar, bu alanda tanısal gücünü ortadan kaldırmada önemli katkılar sağlayacaktır.

Kısıtlılıklar: Çalışmanın retrospektif olmasından dolayı hastaların genel demografik verilerinde (ek hastalıklar, sigara öyküsü) eksiklikler mevcuttur.

This article has been accepted for publication and undergone full peer review but has not been through the copyediting, typesetting, pagination and proofreading process, which may lead to differences between this version and the Version of Record. Please cite this article as: Deniz S, Gülce Z, Çeldir JE, Aydemir Y, Alizoroğlu D, Erbaycu AE. May Biochemical Variables and Pleural Fluid Cell Count Be Used in The Benign-Malign Differentiation of Pleural Effusions Associated with Lung Cancer? Bezmialem Science 2018. DOI: 10.14235/bs.2018.2130

©Copyright 2018 by Bezmialem Vakif University - Available online at www.bezmialemscience.org

KAYNAKLAR

1. Erişkinlerdeki Tek Taraflı Plevral Efüzyonların Araştırılması: Britanya Toraks Derneği Plevral Hastalıklar Kılavuzu 2010:10-16
2. Göğüs Hastalıkları Uzmanları için Plevra Hastalıkları Tanı ve Tedavi Rehberi. 2016:1-3
3. Yu H. Management of pleural effusion, empyema, and lung abscess. *Semin Intervent Radiol.* 2011;28(1):75-86
4. Light RW. *Pleural Diseases* 5th edition. Philadelphia: Wolter Kluwer, 2007.
5. NCCN Guidelines Version Non Small Cell Lung cancer 6. 2017.
https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp
6. Gurung P, Goldblatt MR, Huggins JT, et al. Pleural fluid characteristics of paramalignant effusion. *Chest* 2009; 136:44S-c45S
7. Stathopoulos GT, Kalomenidis I. Malignant pleural effusion: tumor-host interactions unleashed. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186:487-492.
8. Light RW. Pleural Effusions Related to Metastatic Malignancies. In *Pleural Diseases*, 5th ed. Philadelphia, PA 19106 USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2007.pp.133-161.
9. Verma A, Abisheganaden J, Light RW. Identifying Malignant Pleural Effusion by A Cancer Ratio (Serum LDH: Pleural Fluid ADA Ratio). *Lung.* 2016;194(1):147-153
10. Ong KC, Indumathi V, Poh WT, Ong YY. The diagnostic yield of pleural fluid cytology in malignant pleural effusions. *Singap Med J.* 2000;41(1):19–23

This article has been accepted for publication and undergone full peer review but has not been through the copyediting, typesetting, pagination and proofreading process, which may lead to differences between this version and the Version of Record. Please cite this article as: Deniz S, Gülce Z, Çeldir JE, Aydemir Y, Alizoroğlu D, Erbaycu AE. May Biochemical Variables and Pleural Fluid Cell Count Be Used in The Benign-Malign Differentiation of Pleural Effusions Associated with Lung Cancer? *Bezmialem Science* 2018. DOI: 10.14235/bs.2018.2130

11. Koşar F. Malign Plevral Efüzyona Yaklaşım Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi 2013;1(3):108-114
12. Crnjac A, Sok M, Kamenik M. Impact of pleural effusion pH on the efficacy of thoracoscopic mechanical pleurodesis in patients with breast carcinoma. Eur J Cardiothorac Surg 2004; 26:432-436.
13. Heffner JE, Klein JS. Recent advances in the diagnosis and management of malignant pleural effusions. Mayo Clin Proc 2008; 83(2):235-250.
14. Gönlügör T, Gönlügör U. 454 Plevral Efüzyonun Retrospektif Analizi. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2007;14(1):21-25
15. British Thoracic Society Pleural Disease Guideline 2010. Thorax 2010;65, Suppl 2.
16. Lee YC, Light RW. Management of malignant pleural effusions. Respiriology 2004; 9:148-156.

This article has been accepted for publication and undergone full peer review but has not been through the copyediting, typesetting, pagination and proofreading process, which may lead to differences between this version and the Version of Record. Please cite this article as: Deniz S, Gülce Z, Çeldir JE, Aydemir Y, Alizoroğlu D, Erbaycu AE. May Biochemical Variables and Pleural Fluid Cell Count Be Used in The Benign-Malign Differentiation of Pleural Effusions Associated with Lung Cancer? Bezmialem Science 2018. DOI: 10.14235/bs.2018.2130

Tablo-1: Hastaların Demografik Özellikleri ve Tanıları.

Değişkenler	Değerler	
Sayı (n)	135	
Yaş (ortalama± SD) (yıl)	63.58±11.45	
Cinsiyet (n) (E/K)	104/31	
Akciğer kanseri (malign sitolojik tanı)	Adenokarsinom (%56) Skuamoz Hücreli Karsinom (%20) KHAK (%15) KHDAK (%8)	
Benign	Erkek (n) (%)	56 (%53.8)
	Kadın (n) (%)	10 (%32.3)
Malign	Erkek (n) (%)	48 (%46.2)
	Kadın (n) (%)	21 (%67.7)
Plevral Effüzyonun Yerleşimi (n)	Sağ (Malign/Benign) (n)	43/36
	Sol (Malign/Benign) (n)	16/24
	Bilateral (Malign/Benign) (n)	10/6

KHAK: Küçük Hücreli Akciğer Kanseri, KHDAK: Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri

This article has been accepted for publication and undergone full peer review but has not been through the copyediting, typesetting, pagination and proofreading process, which may lead to differences between this version and the Version of Record. Please cite this article as: Deniz S, Gülce Z, Çeldir JE, Aydemir Y, Alizoroğlu D, Erbaycu AE. May Biochemical Variables and Pleural Fluid Cell Count Be Used in The Benign-Malign Differentiation of Pleural Effusions Associated with Lung Cancer? Bezmialem Science 2018. DOI: 10.14235/bs.2018.2130

Tablo-2: Grup İçi Ortalamalar ve Gruplar Arası Karşılaştırma

Değişkenler	Sitoloji	Ortalama±SS	Ortalama (min-max)	P değeri
Yaş	Malign	65.1±11.4	66 (40-87)	0,141
	Benign	61.9±11.3	62.5 (20-84)	
Albumin (Kan) (g/dl)	Malign	3.2±0.44	3.3 (2.1,3,8)	0,061
	Benign	3.1±0.63	3.05 (1.8,4.5)	
Glukoz (Kan) (mg/dL)	Malign	127±59	112 (57-396)	0,760
	Benign	116±31	114 (64-214)	
Laktat Dehidrogenaz (Kan) (U/L)	Malign	368±506	259 (115,3211)	0,797
	Benign	347±415	259 (115,3211)	
Protein (Kan) (gr/dl)	Malign	6.5±0.7	6.6 (5,8.2)	0,226
	Benign	6.4±0.9	6.4 (3.8,8.1)	
Albumin (Sıvı)	Malign	2.3±0.61	2.5 (0.6,3.8)	0,001
	Benign	1.91±0.88	2 (0,3.7)	
Glukoz (Sıvı)	Malign	100±67	92 (1,386)	0,215
	Benign	79±60	89 (0,242)	
Laktat Dehidrogenaz (Sıvı)	Malign	1430±3482	560 (57,25781)	0,772
	Benign	2056±3522	567 (77,17000)	
Protein (Sıvı)	Malign	4.2±1	4.4 (1.3,6.3)	0,018
	Benign	3.7±1.4	4.05 (0.2,7.6)	
pH (Kan gazı)	Malign	7.43±0.06	7.43 (7.24,7.54)	0,092
	Benign	7.44±0.09	7.45 (6.9,7.59)	
pO ₂ (Kan gazı)	Malign	72.4±20.8	67.5 (23,140)	0,105
	Benign	83,8±35	72 (27,216)	
pCO ₂ (Kan gazı)	Malign	39±8.4	36 (26,67)	0,365
	Benign	37.5±8.7	38 (18,67)	
pH (Sıvı)	Malign	7.30±0.15	7.36 (6.9,7.55)	0,837
	Benign	7.24±0.29	7.36 (6.27,7.49)	
pO ₂ (Sıvı) (mmHg)	Malign	107±43.6	117.5 (20,181)	0,262
	Benign	99.6±40.4	105 (0.1,163)	
pCO ₂ (Sıvı) (mmHg)	Malign	51±16.2	50 (17,92)	0,528
	Benign	59.4±51.5	46.5 (30,383)	
Lökosit (Kan) (uL)	Malign	10024±3745	9300 (4400,20900)	0,251
	Benign	11121±5564	9600 (1180,32000)	
Eritrosit (Kan) (M/uL)	Malign	4296±642	4400 (3000,5700)	0,101
	Benign	4106±710	4050 (2800,5800)	
Hemoglobin (Kan) (gr/dL)	Malign	11.9±2	12 (7.4,17.3)	0,160
	Benign	11.5±2.1	11.35 (8,16.3)	
Hematokrit (Kan) (%)	Malign	36.3±5.6	37.1 (23.4,45.9)	0,348
	Benign	35.5±6.6	35.25 (23.8,55)	
Lökosit (Sıvı)	Malign	2629±3938	1500 (300,17300)	0,885
	Benign	3231±4254	1750 (300,13300)	

This article has been accepted for publication and undergone full peer review but has not been through the copyediting, typesetting, pagination and proofreading process, which may lead to differences between this version and the Version of Record. Please cite this article as: Deniz S, Gülce Z, Çeldir JE, Aydemir Y, Alizoroğlu D, Erbaycu AE. May Biochemical Variables and Pleural Fluid Cell Count Be Used in The Benign-Malign Differentiation of Pleural Effusions Associated with Lung Cancer? Bezmialem Science 2018. DOI: 10.14235/bs.2018.2130

Eritrosit (Sıvı)	Malign	393±641	30 (0,1900)	0,009
	Benign	58.1±174	0 (0,700)	
Hemoglobin (Sıvı)	Malign	1.08±1.51	0.3 (0,5.1)	0,064
	Benign	0.38±0.96	0.1 (0,3.9)	
Hemotokrit (Sıvı)	Malign	3.79±5.38	1 (0,15.6)	0,016
	Benign	1.3±3.08	0.1 (0,12.2)	

Tablo-3: Albumin, Hemotokrit, Protein ve Eritrosit için Spesifite Ve Sensitivite Değerleri.

Değişkenler	Cut-off değeri	Sensitivite	Spesifite	PPV	NPV
Albumin (%)	2.85	80.6	10.61	47.79	35.00
Protein (%)	4.45	50.72	31.82	43.75	38.18
Eritrosit (%)	300	70.59	6.25	44,44	16.67
Hemotokrit (%)	4.7	70.59	6.25	44.44	16.67

PPV, NPV: pozitif ve negatif prediktif değer

This article has been accepted for publication and undergone full peer review but has not been through the copyediting, typesetting, pagination and proofreading process, which may lead to differences between this version and the Version of Record. Please cite this article as: Deniz S, Gülce Z, Çeldir JE, Aydemir Y, Alizoroğlu D, Erbaycu AE. May Biochemical Variables and Pleural Fluid Cell Count Be Used in The Benign-Malign Differentiation of Pleural Effusions Associated with Lung Cancer? Bezmialem Science 2018. DOI: 10.14235/bs.2018.2130