

Online: <https://jurnal.fk.uisu.ac.id/index.php/ibnusina>

Ibnu Sina: Jurnal Kedokteran dan Kesehatan-Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sumatera Utara

ISSN 1411-9986 (Print) | ISSN 2614-2996 (Online)



Artikel Penelitian

PERAN RASIO *LACTATE DEHIDROGENASE* DAN LIMFOSIT SEBAGAI PENANDA EFUSI PLEURA MALIGNANSI*THE ROLE OF LACTATE DEHYDROGENASE AND LYMPHOCYTE RATIO AS MARKERS OF MALIGNANT PLEURAL EFFUSION*Rouly Pola Pasaribu^a, Lia Damayanti^b^aDivisi Pulmonologi dan Medik Kritis, Bagian Ilmu Penyakit Dalam, Rumah Sakit Umum Pusat dr. Mohammad Hoesin Palembang / Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya, Palembang, Indonesia^bBagian Ilmu Penyakit Dalam, Rumah Sakit Umum Pusat dr. Mohammad Hoesin Palembang / Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya, Palembang, Indonesia

Histori Artikel

Diterima:
3 Mei 2025Revisi:
13 Juni 2025Terbit:
1 Juli 2025

Kata Kunci

Efusi pleura, laktat, limfosit, malignansi

Keywords

Pleural effusion, lactate, lymphocytes, malignancy

*Korespondensi

Tel.
085383989357
Email:
Rouly.pola.pasaribu@gmail.com

A B S T R A K

Pendahuluan: Efusi pleura merupakan salah satu gejala dari patologi yang mendasarinya. Pemeriksaan biokimia yang umumnya dilakukan untuk membedakan patologi tersebut adalah kadar laktat dehidrogenase, adenosine deaminase, dan limfosit. **Tujuan:** mengevaluasi penggunaan rasio LDH cairan pleura/limfosit dalam cairan pleura sebagai parameter baru untuk membedakan antara efusi pleura maligna dan bukan. **Metode:** Penelitian *cross sectional* di RSUP Dr. Mohammad Hoesin (RSMH) Palembang menggunakan rekam medis. Pasien dewasa dengan diagnosa efusi pleura eksudatif yang dilakukan pemeriksaan analisa cairan pleura libatkan dalam penelitian ini. Uji hipotesis dilakukan dengan menggunakan uji T tidak berpasangan atau uji *Mann Whitney U*. **Hasil:** Penelitian ini melibatkan 206 pasien, dimana 43,21% didiagnosis dengan efusi pleura non-malignansi, sedangkan 56,79% dengan efusi pleura malignansi. Pemeriksaan LDH cairan pleura dan limfosit cairan pleura menunjukkan perbedaan yang signifikan antara kelompok pasien dengan dan tanpa malignansi (LDH cairan pleura kelompok malignansi: 593,5 U/L [32 – 1.940] vs kelompok non-malignansi: 198 U/L [104 – 811], $p < 0,001$; limfosit kelompok non-malignansi: 87% [21-95] vs kelompok malignansi: 38% [30-93], $p < 0,001$). Rasio LDH cairan pleura terhadap limfosit juga menunjukkan perbedaan yang signifikan (kelompok malignansi: 15,18 [0,81-60,03] vs non-malignansi: 2,84 [1,15-22,87], $p < 0,001$). **Kesimpulan:** Terdapat perbedaan yang signifikan antara LDH cairan pleura, limfosit cairan pleura, dan rasio antara kedua antara pasien dengan efusi pleura maligna dan non-maligna.

A B S T R A C T

Introduction: Pleural effusion is one of the symptoms of the underlying pathology. Biochemical tests that are commonly performed to differentiate these pathologies are lactate dehydrogenase, adenosine deaminase, and lymphocyte levels. **Objective:** To evaluate the use of the LDH/lymphocyte ratio in pleural fluid as a new parameter to differentiate between malignant and non-malignant pleural effusion. **Methods:** A cross-sectional study at Dr. Mohammad Hoesin General Hospital (RSMH) Palembang using medical records. Adult patients with a diagnosis of exudative pleural effusion who underwent pleural fluid analysis were involved in this study. Hypothesis testing was performed using the unpaired T test or the Mann Whitney U test. **Results:** This study involved 206 patients, of which 43.21% were diagnosed with non-malignant pleural effusion, while 56.79% with malignant pleural effusion. Examination of LDH and lymphocytes of pleural fluid showed significant differences between groups of patients with and without malignancy (LDH of malignancy group: 593.5 U/L [32 – 1,940] vs. non-malignancy group: 198 U/L [104 – 811], $p < 0.001$; lymphocytes of non-malignancy group: 87% [21-95] vs. malignancy group: 38% [30-93], $p < 0.001$). The ratio of LDH to lymphocytes also showed significant differences (malignancy group: 15.18 [0.81-60.03] vs. non-malignancy group: 2.84 [1.15-22.87], $p < 0.001$). **Conclusion:** There were significant differences between serum LDH, pleural fluid lymphocytes, and the ratio between the two between patients with malignant and non-malignant pleural effusion.

DOI: <http://doi.org/10.30743/ibnusina.v24i2.913>This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

PENDAHULUAN

Efusi pleura merupakan akumulasi cairan abnormal pada rongga pleura akibat transudasi atau eksudasi berlebihan pada permukaan pleura. Efusi pleura seringkali menunjukkan patologi yang mendasarinya. Ketiga kondisi yang umumnya menjadi penyebab efusi pleuran eksudat adalah efusi pleura malignansi (EPM), tuberkulosis (TB), dan pleuropneumonia (PPE).^{1,2} Penelitian menunjukkan bahwa 95% EPM berkembang dari lokasi metastasis, dimana 75% di antaranya berasal dari kanker paru, kanker payudara, dan limfoma. Adapun tumor primer masih belum diketahui pada sekitar 5–6% pasien.³

Efusi pleura malignansi, tuberkulosis, dan pleuropneumonia sulit dibedakan melalui temuan klinis dan radiologis, sehingga dapat dilakukan pemeriksaan biokimia. Pemeriksaan biokimia yang umumnya dilakukan untuk menginvestigasi efusi pleura adalah kadar *lactate dehydrogenase* (LDH), *adenosine deaminase* (ADA), dan limfosit.^{3–6} Perubahan anatra kadar LDH serum, ADA pleura, dan jumlah limfosit pleura pada pasien dengan PTB dan EPM saling bertentangan. Kadar LDH serum akan meningkat pada EPM, sedangkan ADA dan jumlah limfosit cairan pleura tetap relatif rendah.⁷ Hal ini berbeda dengan pasien PTB yang mengalami penurunan kadar LDH, sedangkan ADA dan jumlah limfosit cairan pleura meningkat.^{8,9}

Perubahan ini memberikan kesempatan untuk menggabungkan hasil tes tersebut dalam pengembangan rasio dengan kekuatan diagnostik untuk membedakan EPM dengan TPB secara efisien, tepat waktu, dapat

digeneralisasi, dan diterapkan secara universal.^{8–}

¹¹ Penanda tersebut tidak hanya dapat memberikan sinyal awal tentang sifat ganas efusi pleura, tetapi juga dapat berpotensi sebagai "peringatan awal" bagi pasien dengan sitologi negatif yang kemudian ditemukan memiliki EPM.^{3,4} Hal ini membuat kami berminat untuk mengevaluasi penggunaan rasio LDH/limfosit dalam cairan pleura sebagai parameter baru untuk membedakan antara PTB, PPE, dan EPM pada pasien yang dirawat inap di Rumah Sakit Umum Pusat (RSUP) dr. Mohammad Hoesin Palembang.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian studi *cross sectional* di RSUP Dr. Mohammad Hoesin (RSMH) Palembang menggunakan rekam medis pasien dari Januari – Desember 2024. Kami mengambil semua data pasien dengan efusi pleura yang sesuai kriteria inklusi dan eklusi. Pasien dewasa dengan diagnosa efusi pleura eksudatif yang dilakukan pemeriksaan analisa cairan pleura yang meliputi pemeriksaan LDH cairan pleura, Limfosit, TCM, Sitologi cairan pleura dan kultur cairan pleura kami libatkan dalam penelitian ini. Pasien yang sudah diketahui mengalami keganasan dan imunodefisiensi kami keluarkan dalam penelitian. Kadar normal LDH cairan pleura yang kami gunakan adalah 100-333 U/L dan kadar limfosit normal dalam penelitian ini adalah 20-40%.

Rasio dan LDH cairan pleura/limfosit dinyatakan sebagai perbandingan kadar LDH cairan pleura dan limfosit pada cairan pleura. Adapun karakteristik cairan pleura yang dinilai

adalah warna cairan , berat jenis, jumlah leukosit, sel MN, sel PMN, Rivalta, protein, LDH cairan pleura, dan glukosa. Pengolahan dan analisis data dilakukan menggunakan program SPSS for Windows. Data disajikan dalam bentuk tabel dan grafik. Uji hipotesis dilakukan dengan menggunakan uji T tidak berpasangan pada data yang terdistribusi normal, sedangkan data yang tidak terdistribusi normal menggunakan uji Mann Whitney U. Nilai $p < 0,05$ menunjukkan bahwa perbandingan ini signifikan berdasarkan

uji statistik. Uji *power* tidak dilakukan karena ini studi retrospektif. Penelitian ini telah mendapatkan laik etik dari Komite Etik Penelitian Kesehatan RSMH Palembang No.DP.04.03/D.XVIII.06.08/ETIK/198/2024.

HASIL

Penelitian ini melibatkan 206 pasien berusia di atas 18 tahun. Sebanyak 89 pasien (43,21%) didiagnosis dengan efusi pleura non-malignansi, sedangkan 117 pasien (56,79%) memiliki efusi pleura malignansi.

Tabel 1. Karakteristik Dasar Subyek Penelitian (n = 206)

	Malignansi (n=117)	Non-Malignansi (n=89)	p-value
Umur (tahun)	54,5 (56-65)	55 (55-65)	0.78 [†]
Jenis Kelamin	n (%)	n (%)	
Laki-Laki	70 (59,8)	48 (53,9)	0.50 [‡]
Perempuan	47 (40,2%)	41 (46,1)	
Komorbid	n (%)	n (%)	
CHF	4	8	0.72 [‡]
Diabetes Mellitus	6	10	
Hipertensi	15	20	
Diagnosis	n (%)	n (%)	
Kanker Paru	70 (59,8)	0	<0.0001 [‡]
Kanker Payudara	27 (23,2)	0	
Kanker Kolon	8 (6,8)	0	
Kanker Ginekologi	12 (10,2)	0	
Tuberkulosis	0	62 (69,6)	
Pleuropneumonia	0	27 (30,4)	

[†]Mann Whitney U Test, [‡]Chi-Square

Analisis data menunjukkan tidak ada perbedaan signifikan dalam usia antara kelompok pasien dengan dan tanpa malignansi. Median usia kedua kelompok hampir sama, yaitu 54,5 tahun pada kelompok malignansi dan 55 tahun pada kelompok non-malignansi, dengan p-value sebesar 0,78. Dari segi jenis kelamin, distribusi antara laki-laki dan perempuan pada kedua kelompok juga tidak menunjukkan perbedaan signifikan ($p = 0,50$). Sebanyak 59,8% pasien dalam pada kelompok malignansi berjenis kelamin laki-laki, sedangkan pada

kelompok non-malignansi sebanyak 54% laki-laki. Adapun perbandingan usia dan jenis kelamin ini tidak signifikan berdasarkan uji statistik.

Beberapa kondisi muncul sebagai komorbiditas kedua kelompok, seperti *congestive heart failure* (CHF), diabetes melitus (DM), dan hipertensi. Penyakit jantung ditemukan pada 4 pasien di kelompok malignansi dan 8 pasien di kelompok non-malignansi, namun perbedaan ini tidak signifikan secara statistik ($p = 0,72$).

Komorbidity dalam penelitian ini tidak berbeda antar dua kelompok. Pasien dalam kelompok malignansi pada umumnya mengalami kanker paru, diikuti oleh kanker payudara, kolon, dan

ginekologi. Adapun kelompok non-malignansi pada umumnya mengalami tuberkulosis dan pleuropneumonia.

Tabel 2. Hasil Pemeriksaan LDH dan ADA pada cairan pleura

Analisa Cairan Pleura	Malignansi (n=117)	Non-Malignansi (n=89)	p-value
LDH cairan pleura	593,5 (32 – 1.940)	198 (104 - 811)	<0,001
Limfosit	38 (30 - 93)	87 (21 - 95)	<0,001
Rasio LDH / limfosit	15,18 (0,81 – 60,03)	2,84 (1,15 - 22,87)	<0,001

Mann Whitney U Test

Tabel 2 menunjukkan bahwa hasil pemeriksaan LDH cairan pleura dan limfosit cairan pleura menunjukkan perbedaan yang signifikan antara kelompok pasien dengan dan tanpa malignansi. Median LDH cairan pleura pasien dengan malignansi secara signifikan lebih besar daripada kelompok non malignansi (593,5 U/L [32 – 1.940] vs 198 U/L [104 – 811], $p < 0,001$). Limfosit cairan pleura kelompok non-malignansi secara signifikan lebih tinggi daripada kelompok malignansi (87% [21-95] vs 38% [30-93], $p < 0,001$). Rasio LDH cairan pleura terhadap limfosit juga menunjukkan perbedaan mencolok antara kedua kelompok (kelompok malignansi: 15,18 [0,81-60,03] vs non-malignansi: 2,84 [1,15-22,87], $p < 0,001$).

DISKUSI

Penelitian kami menunjukkan bahwa kadar LDH cairan pleura serum pasien dengan malignansi tiga kali lipat lebih tinggi daripada mereka tanpa malignansi, sedangkan untuk limfosit lebih rendah daripada pasien non malignansi. Hal ini juga diikuti dengan rasio LDH cairan pleura limfosit yang sampai >10 pada pasien dengan malignansi. Perbandingan nilai ketiga biomarker tersebut signifikan dalam

penelitian kami. Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa serum LDH cairan pleura dan rasio serum LDH cairan pleura:ADA pasien EPM secara signifikan lebih tinggi, sehingga dapat menjadi instrument dalam diferensiasi antara efusi ganas dan non-ganas. Rasio LDH / ADA cairan pleura >20 sangat prediktif terhadap keganasan dengan sensitivitas dan spesifisitas yang tinggi.^{8,12}

Laktat dehidrogenase merupakan enzim seluler yang meningkat akibat cedera jaringan yang tidak spesifik. Hal ini menunjukkan bahwa peningkatan LDH cairan pleura dapat ditemukan dalam banyak kondisi klinis. Kadar LDH cairan pleura yang sangat tinggi dan terisolasi dapat menjadi petunjuk adanya sepsis dan keganasan.^{9,13} Peningkatan LDH ini dapat disebabkan oleh karena glikolisis merupakan sumber energi sel tumor yang disebabkan oleh karena peralihan dalam jalur pembentukan ATP yang dimediasi LDH cairan pleura. Laju glikolisis yang tinggi memberikan manfaat bagi sel yang sedang tumbuh karena mampu menghasilkan ATP jauh lebih cepat daripada fosforilasi oksidatif.^{9,14}

Sel yang sedang tumbuh memiliki kebutuhan ATP yang sangat besar untuk mendorong pertumbuhannya, sehingga glikolisis jauh lebih cocok untuk memenuhi kebutuhan ini.¹¹ Enzim LDH inilah yang memediasi reaksi agar regenerasi NAD⁺ dapat terjadi. Potensi diagnostiknya sebagai biomarker untuk EPM belum dilaporkan. Hal ini menjadikan penemuan kami tentang korelasi antara peningkatan LDH cairan pleuradan EPM sesuai dengan korelasi yang dilaporkan sebelumnya antara LDH cairan pleuradan kanker.^{9,14}

Penelitian yang menilai signifikansi limfosit masih jarang, meskipun biomarker lain seperti rasio neutrophil / limfosit sering digunakan. Penelitian kami menunjukkan bahwa kadar limfosit yang lebih rendah pada pasien dengan EPM daripada pasien dengan efusi non-maligna. Penelitian sebelumnya menunjukkan perbedaan yang signifikan dalam kelangsungan hidup antara pasien dengan infiltrasi sel limfosit di sekitar sel tumor yang menunjukkan respons inflamasi yang lebih kronis.¹⁵

Suzuki dkk¹⁶ melaporkan bahwa pasien dengan peningkatan kadar limfosit memiliki kelangsungan hidup yang lebih baik. Seri yang lebih kecil lainnya telah mengidentifikasi pola serupa dalam tumor, dengan kadar limfosit CD8 (+) yang lebih tinggi dan dikaitkan dengan prognosis yang lebih baik. Limfosit (misalnya sel T CD8) berperan dalam respons terhadap tumor yang menekan pertumbuhan dan angiogenesisnya. Jumlah limfosit hanya mencerminkan kronisitas subtipe tumor yang secara alami lebih jinak pada titik biopsi.¹⁷ Ada beberapa hal yang dapat menyebabkan peningkatan LDH maupun limfosit pada pasien

dengan efusi pleura, seperti: hipoksia, iskemik dan gagal jantung, gangguan sistem hepatobilier, maupun infeksi HIV.¹⁵

Penelitian ini merupakan salah satu penelitian yang menilai rasio LDH cairan pleura dan limfosit untuk mempertimbangkan diagnosis keganasan. Hal ini kami harapkan dapat dikembangkan, mengingat kedua biomarker ini merupakan dua pemeriksaan yang rutin dilakukan pada pasien efusi pleura yang belum mendapatkan terapi. Keterbatasan penelitian kami adalah sifatnya yang potong lintang menggunakan rekam medis, sehingga kami tidak bisa menggali riwayat penyakit dan tidak melakukan tindak lanjut untuk menilai perkembangan klinis pasien. Kedua, sifat studi yang dilakukan di satu RS membuatnya tidak dapat digeneralisir untuk banyak tempat.

KESIMPULAN

Rasio LDH terhadap limfosit dalam cairan pleura berpotensi menjadi parameter diagnostik baru yang efektif untuk membedakan efusi pleura maligna dan non-maligna. Penggunaan rasio ini dapat meningkatkan akurasi diagnosis dibandingkan metode tradisional yang hanya mengandalkan satu biomarker saja. Implementasi rasio LDH/limfosit dalam evaluasi klinis dapat mempercepat deteksi dini efusi pleura maligna, sehingga memungkinkan penanganan yang lebih tepat dan optimal bagi pasien.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terimakasih kepada RSMH dan FK Unri yang telah memberikan izin dan mendukung penelitian ini.

DAFTAR REFERENSI

1. Habas E, Rayani A, Alfitori G, et al. Malignant Pleural Effusion Pathophysiology, Causes, Epidemiology, and Therapies: Updates Review. *Libyan Int J Oncol*. Published online 2023;45–57.
2. Gayen S. Malignant pleural effusion: presentation, diagnosis, and management. *Am J Med*. 2022;135(10):1188–1192.
3. Jovanovic D. Etiopathogenesis of malignant pleural effusion. *AME Med J*. 2021;6.
4. Ferreira L, Toubes ME, San José ME, Suárez-Antelo J, Golpe A, Valdés L. Advances in pleural effusion diagnostics. *Expert Rev Respir Med*. 2020;14(1):51–66.
5. Feller-Kopman DJ, Reddy CB, DeCamp MM, Al E. Management of Malignant Pleural Effusions: An Official ATS/STS/STR Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;198(7):839–849.
6. National Comprehensive Cancer Network. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Malignant Pleural Mesothelioma*. NCCN; 2018.
7. Zhao T, Zhang J, Zhang X, Wang C. Clinical significance of pleural fluid lactate dehydrogenase/adenosine deaminase ratio in the diagnosis of tuberculous pleural effusion. *BMC Pulm Med*. 2024;24(1):241.
8. Hussein SA, Elhefnawy MY. Relations between serum and pleural fluid biomarkers: a new look of an old concept. *Egypt J Bronchol*. 2020;14(1):4. doi:10.1186/s43168-020-00004-3
9. Ho C-Y, Tsai Y-H, Chang C-C, et al. The role of pleural fluid lactate dehydrogenase-to-adenosine deaminase ratio in differentiating the etiology of pleural effusions. *J Physiol Investig*. 2022;65(3):105–108.
10. Khan SM, Emile SH, Wang Z, Agha MA. Diagnostic accuracy of hematological parameters in Acute mesenteric ischemia-A systematic review. *Int J Surg*. 2019;66:18–27. doi:10.1016/j.ijssu.2019.04.005
11. Vidal-Cevallos P, Higuera-De-La-Tijera F, Chavaz-Tapia NC, et al. Lactate-dehydrogenase associated with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Mexico: a multi-centre retrospective cohort study. *Elsevier Sci Inc*. 2021;24.
12. 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. doi:10.1007/s00408-015-9831-6
13. Lee SA, Kim SW, Chang HH, et al. A new scoring system for the differential diagnosis between tuberculous meningitis and viral meningitis. *J Korean Med Sci*. 2018;33(31):1–11. doi:10.3346/jkms.2018.33.e201
14. Verma A, Dagaonkar RS, Marshall D, Abisheganaden J, Light RW. Differentiating {Malignant} from {Tubercular} {Pleural} {Effusion} by {Cancer} {Ratio} {Plus} ({Cancer} {Ratio}: {Pleural} {Lymphocyte} {Count}). *Can Respir J*. 2016;2016:1–6. doi:10.1155/2016/7348239
15. De Fonseca D, Arnold DT, Morley AJ, et al. Lymphocyte predominance in blood, pleural fluid, and tumour stroma; a prognostic marker in pleural mesothelioma. *BMC Pulm Med*. 2022;22(1):173. doi:10.1186/s12890-022-01968-2
16. Suzuki K, Kadota K, Sima CS, et al. Chronic inflammation in tumor stroma is an independent predictor of prolonged survival in epithelioid malignant pleural mesothelioma patients. *Cancer Immunol Immunother*. 2011;60:1721–1728.
17. Yamada N, Oizumi S, Kikuchi E, et al. CD8+ tumor-infiltrating lymphocytes predict favorable prognosis in malignant pleural mesothelioma after resection. *Cancer Immunol Immunother*. 2010;59:1543–1549.