

AKURASI UJI DIAGNOSTIK RASIO KADAR KOLESTEROL
PLEURA/SERUM TRANSUDAT-EKSUDAT DENGAN KRITERIA LIGHT
SEBAGAI *GOLD STANDARD* PADA EFUSI PLEURA

TESIS

Disusun Untuk Memenuhi Sebagian Persyaratan Mencapai Derajat Magister
Program Studi Magister Kedokteran Keluarga



diajukan oleh
Aan Riswandi
NIM : S501208024

PROGRAM PENDIDIKAN PASCA SARJANA PROGRAM STUDI
MAGISTER KEDOKTERAN KELUARGA
UNIVERSITAS SEBELAS MARET
SURAKARTA

commit to user
2016

INTISARI
AKURASI UJI DIAGNOSTIK RASIO KADAR KOLESTEROL
PLEURA/SERUM TRANSUDAT-EKSUDAT DENGAN KRITERIA LIGHT
SEBAGAI *GOLD STANDARD* PADA EFUSI PLEURA

Aan Riswandi¹, Bhisma Murti², B. Rina A Sidharta³

1. Residen, 2. Pembimbing I, 3. Pembimbing II

Program Studi Magister Kedokteran Keluarga Universitas Sebelas Maret
Surakarta

Latar Belakang: Efusi pleura adalah akumulasi cairan pleura melebihi volume normal. Pemeriksaan cairan pleura diminta klinisi dalam menentukan transudat-eksudat. Kriteria Light merupakan *gold standart* yang digunakan dalam mengklasifikasikan transudat-eksudat. Rasio kadar kolesterol pleura/serum (cp/s) berhubungan dengan inflamasi yang mempunyai implikasi penting secara klinik maupun epidemiologi, dalam menentukan transudat-eksudat, yang tergolong mudah, murah dan dapat dilakukan secara rutin di laboratorium.

Tujuan penelitian: Untuk mengetahui akurasi uji diagnostik rasio kadar kolesterol cp/s transudat-eksudat pada efusi pleura.

Pasien dan Metode: Penelitian ini merupakan studi uji diagnostik dengan pendekatan *cross-sectional* menggunakan pasien efusi pleura yang berobat ke bagian penyakit Paru RSDM Surakarta. Analisis statistik menggunakan *Saphiro Wilk* \pm Standar deviasi (\pm SD) untuk variabel terdistribusi normal dan *median* untuk variabel tidak terdistribusi normal. Penentuan *cut-off* menggunakan kurva ROC mengambil batas nilai AUC paling luas. Data di uji diagnostik menggunakan tabel 2x2 kemudian dihitung sensitivitas, spesifisitas, PPV dan NPV. Analisis statistik menggunakan program SPSS dengan $p < 0,05$.

Hasil: Sebanyak 38 pasien dilibatkan dalam studi ini. Rasio kolesterol cp/s dengan nilai median transudat 0.09 (0.02-0.32), nilai median eksudat 0.53 (0.27-2.55), dengan $p=0.000$ ($p<0.05$). Berdasarkan kurva ROC didapatkan nilai AUC 0,993 dengan $p=0,000$ ($P<0,01$). *Cut-off* rasio kolesterol cp/s adalah 0,310, didapatkan OR = 324,0, sensitivitas, spesifisitas, PPV dan NPV adalah 94,7%.

Simpulan: Akurasi uji diagnostik kadar rasio kolesterol cp/s dengan kriteria Light sebagai *gold standart* memberikan nilai yang sangat baik dalam menentukan transudat-eksudat pada efusi pleura.

Kata Kunci: Efusi pleura, transudat-eksudat, kriteria Light, rasio kadar kolesterol pleura/serum (cp/s)

ABSTRACT

**DIAGNOSTICS TEST PLEURAL / SERUM CHOLESTEROL RATIO
TRANSUDATE-EXUDATE BY CRITERIA LIGHT AS GOLD STANDARD IN
PLEURAL EFFUSION**

Riswandi A¹., Prof Murti B dr., MPH, Msc, PhD², Sidharta B.R.A dr., SpPK (K)³

1. Resident, 2. Supervisor I, 3. supervisor II

Master Program of Family Medicine Universitas Sebelas Maret Surakarta

Background: Pleural effusion is the accumulation of excessive pleural fluid above normal volume. Examination of pleural fluid is often required by the clinician to determine transudate-exudate classification. Light's criteria is the most common gold standard criteria for classifying transudate-exudate. Pleural fluid/serum (pf/s) cholesterol ratio is associated with inflammation that has important implications for clinical and epidemiology and relatively easy, inexpensive and can be done routinely in laboratories.

Aim: To determine diagnostic test accuracy levels of pf/s cholesterol ratio transudate-exudate pleural effusion.

Patients and methods: This study is a diagnostic test with cross-sectional approach, with pleural effusion patients who admitted to respirology department of RSDM Surakarta. Statistical analysis using the Shapiro Wilk \pm standard deviation (\pm SD) for normally distributed variables and median for abnormally distributed variables. Cut-off point pf/s cholesterol ratio using ROC curve which took the most extensive AUC area. Additionally, diagnostic test are measured using 2 point 2 table and sensitivity, specificity, PPV and NPV were account. Statistical analysis was using SPSS, $p < 0.05$.

Results: Total 38 patients were included in this study. Pleural fluid/serum cholesterol ratio had median value transudate 0.09 (0.02-0.32), and median value exudative 0.53 (0.27 to 2.55), $p = 0.000$ ($p < 0.05$). Based on ROC curve, AUC value was 0.993 with $p = 0.000$ ($p < 0.01$). Cut-off ratio pf/s cholesterol is 0.310, with OR = 324.0, sensitivity, specificity, PPV and NPV was 94.7%.

Conclusion: Diagnostic test accuracy levels pf/s cholesterol ratio with Light's criteria as the gold standard provides excellent value in determining transudate-exudate pleural effusion.

Keywords: Pleural effusion, transudate-exudate, Light's criteria, pleural fluid/serum (pf/s) cholesterol ratio.

AKURASI UJI DIAGNOSTIK RASIO KADAR KOLESTEROL
PLEURA/SERUM TRANSUDAT-EKSUDAT DENGAN KRITERIA LIGHT
SEBAGAI *GOLD STANDARD* PADA EFUSI PLEURA

Aan Riswandi¹, Bhisma Murti², B. Rina A Sidharta³

1. Residen, 2. Pembimbing I, 3. Pembimbing II

Program Studi Magister Kedokteran Keluarga Universitas Sebelas Maret
Surakarta

PENDAHULUAN

Pleura merupakan membran serosa yang melingkupi parenkim paru, mediastinum, diafragma serta tulang iga; terdiri dari pleura visceral dan pleura parietal.ⁱ Jika produksi cairan melebihi kemampuan penyerapan dan sebaliknya, maka akan terjadi akumulasi cairan pleura melebihi volume normal. Kelainan ini disebut sebagai efusi pleura.^{1,2} Efusi pleura merupakan akumulasi cairan dalam rongga pleura yang berlebihan.ⁱⁱ Efusi pleura berkembang sebagai suatu perjalanan penyakit dengan berbagai penyebab etiologi. Hal ini menjadi tantangan tersendiri bagi para klinisi, sehingga membutuhkan suatu pemeriksaan lebih lanjut dan akurat.

Analisis cairan pleura memberikan informasi diagnostik penting penyebab efusi pleura. Pemeriksaan cairan pleura diperlukan untuk membedakan transudat atau eksudat. Hal ini penting secara klinik karena dapat menjelaskan patofisiologi yang mendasari suatu penyakit, sehingga dapat menyingkirkan diagnosa banding etiologi, menentukan pemeriksaan lanjutan yang diperlukan, serta penentuan terapi dan monitoring perkembangan penyakitⁱⁱⁱ.

Transudat terjadi karena peningkatan tekanan hidrostatik atau penurunan tekanan onkotik plasma sedangkan eksudat terjadi karena peningkatan permeabilitas kapiler yang disebabkan proses peradangan, keganasan, atau gangguan absorpsi kelenjar limfe^{iv}. Klasifikasi transudat dan eksudat penting karena dapat menjelaskan patofisiologi yang mendasari suatu penyakit, sehingga dapat menyingkirkan diagnosis banding dan menentukan pemeriksaan lanjutan yang diperlukan serta penentuan terapi dan monitoring perkembangan penyakit.⁵

Pemeriksaan konvensional atau rutin yang biasa dilakukan untuk membedakan transudat dan eksudat adalah secara makroskopis yaitu dengan melihat warna, kejernihan, bau, berat jenis, dan secara mikroskopis dengan menghitung jumlah dan jenis sel, serta pemeriksaan kimia dengan memeriksa kadar protein dan LDH^v

Penelitian Light dkk tahun 1972 menggunakan rasio protein total cairan pleura dengan protein serum $>0,5$; rasio LDH cairan pleura dengan LDH serum $>0,6$; LDH cairan pleura $>2/3$ batas atas serum LDH sebagai eksudat. Tetapi batas antara transudat dan eksudat dengan pemeriksaan konvensional (eksudat 8% pada kasus keganasan) dan kriteria Light (transudat 25% pada kasus gagal jantung dengan terapi diuretik) masih belum jelas sehingga dapat terjadi kesalahan klasifikasi^{vi}. Sensitivitas kriteria Light untuk mengidentifikasi eksudat tinggi (98%) tetapi kemampuan mengeksklusi transudat rendah.⁵

Kadar kolesterol pleura dapat digunakan untuk mengklasifikasikan eksudat dari transudat dan lebih sedikit menyebabkan misklasifikasi kasus dari kriteria Light.^{vii} Kolesterol pleura diperkirakan berasal dari degenerasi sel dan kebocoran vaskuler akibat dari peningkatan permeabilitas.^{viii} Meskipun penyebab meningkatnya kadar kolesterol pada eksudat masih belum diketahui, terdapat dua penjelasan yang mungkin mengenai hal ini. Pertama, kolesterol disintesis oleh sel pleura sendiri untuk memenuhi kebutuhan mereka (sintesis kolesterol ekstrahepatik saat ini diketahui lebih besar dari dugaan sebelumnya, tergantung pada kebutuhan metabolik sel, dan berada pada keseimbangan dinamis antara suplai kolesterol oleh LDL dan pengambilan kolesterol oleh HDL), dan konsentrasi kolesterol pada cavum pleura meningkat akibat degenerasi leukosit dan eritrosit dalam jumlah besar.^{7,8}

Kedua, pleura kolesterol berasal dari plasma; sekitar 70% plasma kolesterol berikatan dengan lipoprotein berat molekul tinggi, densitas rendah (LDL), dan sisanya dengan HDL atau lipoprotein densitas sangat rendah (VLDL), dan peningkatan permeabilitas kapiler pleura memungkinkan kolesterol plasma masuk ke cavitas pleura.⁸

commit to user

Pada studi ini akan dibahas mengenai akurasi uji diagnostik rasio kadar kolesterol pleura/serum transudat dan eksudat pada kasus efusi pleura dan diharapkan dapat mengetahui dampaknya dalam pertimbangan penatalaksanaan klinis kepada pasien, pembeda etiologi kasus pleuritis dan untuk membandingkan efikasi dari parameter-parameter ini dengan parameter Light

METODE

Penelitian ini dilaksanakan di Instalasi Laboratorium Patologi Klinik RSUD dr. Moewardi (RSDM) Surakarta mulai bulan Agustus 2016 sampai September 2016. Studi ini menggunakan rancangan *cross sectional (potong lintang)* dan melibatkan 38 pasien dengan efusi pleura dengan berbagai penyakit yang mendasari yang diambil dari poplasi pasien RSDM Surakarta dan didiagnosis oleh klinisi.

Pengambilan sampel dilakukan secara *concecutive sampling*. Sampel diambil dari darah vena tanpa anti koagulan disentrifugasi dengan kecepatan 4000 rpm selama 10 menit dan disimpan pada suhu -70°C sampai dilakukan pemeriksaan. Sampel cairan pleura yang diambil dari torakosintesis tanpa anti koagulan disentrifugasi dengan kecepatan 2000 rpm selama 10 menit dan disimpan pada suhu -70°C sampai dilakukan pemeriksaan. Sebelum dilakukan pemeriksaan, sampel serum dan cairan pleura diletakkan pada suhu ruangan ($18-26^{\circ}\text{C}$).

Total protein serum diperiksa dengan metode biuret pada alat Advia 1800 *Chemistry System* sedangkan total protein cairan pleura diperiksa dengan metode biuret pada alat Advia 1200 *Chemistry System*. Serum LDH diperiksa dengan metode *pyruvate* pada alat Advia 1800 *Chemistry System* sedangkan LDH cairan pleura diperiksa dengan metode *pyruvate* pada alat Advia 1200 *Chemistry System*. Kolesterol cairan pleura diperiksa dengan metode CHOD-PAP pada alat Advia 1200 *Chemistry System*.

Kriteria Light digunakan untuk membedakan transudat dengan eksudat cairan pleura. Pada klasifikasi eksudat diterapkan ketika dijumpai minimal salah satu diantara tiga kriteria yaitu rasio total protein cairan pleura terhadap total

protein serum $>0,5$; rasio LDH cairan pleura terhadap LDH serum $>0,6$; atau kadar LDH cairan pleura lebih besar dari dua pertiga batas atas nilai normal LDH serum. Bila tidak memenuhi ketiganya, akan diklasifikasikan sebagai transudat.

Penjaminan mutu hasil pemeriksaan laboratorium agar dapat dipertanggungjawabkan adalah dengan melakukan uji ketelitian (presisi) analitik sebelum dilakukan pemeriksaan. Pada penelitian ini dilakukan uji presisi terhadap alat pengukur kadar total protein dan LDH serum menggunakan alat Advia 1800 *Chemistry System* dan alat Advia 1200 *Chemistry System* untuk pengukuran total protein, LDH dan kolesterol cairan pleura.

HASIL

Sebelum melakukan pemeriksaan sampel penelitian, dilakukan uji penampilan analitik meliputi uji presisi atau ketelitian. Hasil uji presisi *within day* dilakukan dengan melakukan pemeriksaan bahan yang sama sebanyak 10 kali pada hari yang sama. Hasil uji terhadap kolesterol, total protein dan LDH di alat Advia 1200 *Chemistry System* ditampilkan pada Tabel 1.

Tabel 1. Uji presisi *within day*

Parameter	Alat	CV* (%)	CV maksimal
Kolesterol	Advia 1200 <i>Chemistry System</i>	6,45	6
LDH	Advia 1200 <i>Chemistry System</i>	14,56	7
Total protein	Advia 1200 <i>Chemistry System</i>	2,31	3
LDH	Advia 1800 <i>Chemistry System</i>	4,71	7
Total protein	Advia 1800 <i>Chemistry System</i>	0,4	3

*CV: *Coefficient of Variation*

Penelitian ini melibatkan 38 subyek penelitian yang terdiri dari 13 (34,2%) pasien perempuan dan 25 (65,7%) pasien laki-laki. Dengan kriteria inklusi penderita efusi pleura:

- 1) usia ≥ 18 tahun.
- 2) Menyetujui dan menandatangani *informed consent*.
- 3) Pasien terdiagnosis efusi pleura oleh klinisi.

Kriteria eksklusi pada penelitian ini:

- 1) Penderita yang tidak bersedia ikut serta dalam penelitian.
- 2) Pasien dengan *cylothorax* dan *pseudocylothorax*.

Berbagai penyakit yang menjadi etiologi efusi pleura tampak pada Tabel 2. Berdasar kriteria Light, dari 38 pasien dengan rerata umur 56.95 ± 16.43 tahun, didapatkan hasil 19 pasien (50%) didiagnosa transudat dan 19 pasien (50%) lainnya didiagnosa eksudat. Kelompok transudat terdiri dari 10 orang (52.6%) laki-laki dan 9 orang (47.4%) perempuan, sedangkan kelompok eksudat terdiri dari 15 orang (78.9%) laki-laki dan 4 (21.1%) perempuan. Data karakteristik parameter-parameter yang menentukan kriteria Light dapat dilihat pada Tabel 2.

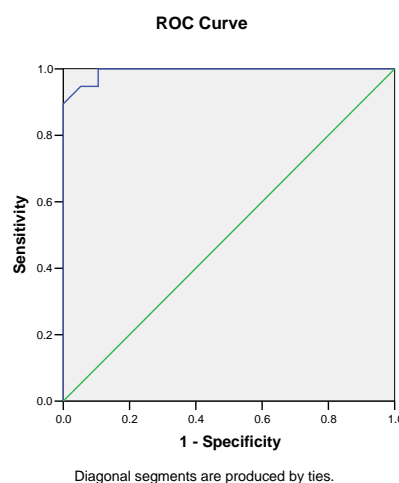
Tabel 2. Karakteristik dasar subyek penelitian

Parameter	Transudat (n=19)	Eksudat (n=19)	P
Jumlah			
Laki-laki	10 (52,6%)	15 (78,9%)	
Perempuan	9 (47,4%)	4 (21,1%)	
Usia (tahun)	$61,2 \pm 1,3^*$	$54,7 \pm 17,5^*$	
Berdasarkan etiologi			
CHF	16 (42,1%)	2 (5,3%)	
CKD	2 (5,3%)	-	
Sirosis Hepatis	1 (2,6%)	1 (2,6%)	
Tuberkulosis (TB)	-	4 (10,5%)	
Keganasan	-	10 (26,3%)	
Empyema	-	2 (5,3%)	
Protein Total			
Serum *	5.87 ± 0.85	6.18 ± 0.98	0.305
Cairan Pleura **	1.5 (0.3-3.3)	4.5 (1.7-7.9)	0.001
Rasio TP**	0.26 (0.05-0.46)	0.67 (0.32-1.68)	0.001
LDH			
Serum **	607 (301-1320)	564 (237-9978)	0.223
Cairan Pleura **	170 (38-477)	667 (166-10992)	0.001
Rasio CP/S**	0.23 (0.05-0.48)	0.99 (0.25-24.64)	0.001
Kolesterol			
Serum *	157.11 ± 39.92	117.74 ± 42.98	0.006
Cairan Pleura **	16 (3-55)	60 (35-153)	0.001
Rasio CP/S **	0.09 (0.02-0.32)	0.53 (0.27-2.55)	0.001

Keterangan: * distribusi normal; Rerata \pm SB ; uji *t test*
 ** distribusi tidak normal ; Median (Min-Max); uji *mann whitney*
 *** data kategorik nominal ;Frekuensi (%); uji *Chi square*.
 CHF : *Congestive Heart Failure*, CKD : *Chronic Kidney Disease*, TP :
Total Protein, LDH : *Lactat Dehidrogenase*, KOL : Kolesterol CP :
 Cairan Pleura, S : Serum

Data karakteristik subjek penelitian ditampilkan dalam bentuk deskriptif. Untuk mengetahui pola distribusi data digunakan uji statistik dengan *Saphiro Wilk*, sebagai *mean \pm Standar deviasi (\pm SD)* untuk variabel yang terdistribusi normal dan *median* untuk variabel yang tidak terdistribusi normal. Penentuan *cut-off* rasio kadar kolesterol pleura/serum menggunakan kurva *receiver operating characteristic* (ROC) dan dengan mengambil batas nilai *area under curve* (AUC) paling luas atau besar. Kemudian dilakukan uji diagnostik, dan dimasukkan ke dalam tabel yang telah disiapkan dan diproses secara manual. Analisis data dilakukan dengan bantuan tabel 2 x 2, kemudian dihitung sensitivitas, spesifisitas, PPV dan NPV. Analisis statistik diolah menggunakan program *statistical package for social science* (SPSS), uji statistik dianggap bermakna apabila $p < 0,05$ dengan *confidence interval* (CI) 95%.

Berdasarkan kriteria Light didapatkan 19 pasien dengan transudat dan 19 pasien dengan eksudat. Berdasarkan hasil tersebut yang dibandingkan dengan hasil penilaian rasio kolesterol (CP/S) didapatkan hasil kurva ROC sebagai berikut:



Gambar 1. Kurva ROC

Berdasarkan kurva ROC didapatkan nilai AUC sebesar 0,993 dengan nilai $p=0,001$ ($P<0,01$). Nilai *cut-off* untuk Rasio Kolesterol (CP/S) adalah 0,310.

Nilai *cut-off* pada kurva ROC maka nilai rasio kolesterol (CP/S) dibagi menjadi 2 kategori guna keperluan uji diagnostik yaitu dengan rasio $< 0,310$ dan $\geq 0,310$. dengan demikian didapatkan hasil tabulasi silang dengan hasil pemeriksaan kriteria Light sebagai berikut:

Tabel 4. Tabulasi Silang Rasio Kolesterol (CP/S) dengan Baku Emas Kriteria Light

Pemeriksaan		Kriteria Light		Total	OR (95% CI)
		Transudat	Eksudat		
Diagnosis rasio kolesterol (CP/S)	$<0,310$	18	1	19	324 (18,8 – 5588,7)
	$\geq 0,310$	1	18	19	
Total		19	19	70	

Tabel 5. Hasil Uji Diagnostik Pemeriksaan Rasio Kolesterol (CP/S)

Pemeriksaan	Uji Diagnostik				
	Sensitivitas (%)	Spesifisitas (%)	PPV (%)	NPV (%)	AUC
Rasio Kolesterol (CP/S)	94,7%	94,7%	94,7%	94,7%	0,993

DISKUSI

Langkah pertama dalam menentukan etiologi efusi pleura adalah menentukan klasifikasi apakah tergolong sebagai transudat atau eksudat, karena transudat memiliki sedikit penyebab yang mungkin dan tidak perlu untuk disortir melalui teknik diagnostik dalam membedakan banyak penyebab eksudat.^{ix} Sedangkan sejauh ini, kriteria yang digunakan untuk membedakan parameter biologis pada transudat dan eksudat adalah dengan kriteria Light.⁶ Meskipun hasilnya masih kurang memuaskan.

Studi ini meneliti tentang uji diagnostik rasio kadar kolesterol pleura / serum transudat-eksudat dengan kriteria Light sebagai *gold standart* pada efusi pleura. Secara distribusi responden, tidak ada hasil yang signifikan pada variabel usia dan jenis kelamin ($p=0,221$ untuk usia, dan $p=0,087$ untuk jenis kelamin).

Kelainan sistemik penyebab efusi pleura diantaranya adalah CHF, CKD dan SH. Pada penelitian ini didapatkan bahwa CHF merupakan penyebab paling tinggi (42,1%). Sedangkan kelainan lokal penyebab efusi pleura diantaranya adalah TB paru, keganasan dan *empyema*. Pasien dengan keganasan menempati

posisi paling tinggi (26,3%). Pada studi ini, terdapat perbedaan yang signifikan pada etiologi terjadinya efusi pleura antara transudat dengan eksudat.

Total protein serum pada pasien efusi pleura dengan klasifikasi transudat rata-rata lebih rendah daripada klasifikasi eksudat (5.87 ± 0.85 mg/dl dan 6.18 ± 0.98 mg/dl), namun hasil ini tidak signifikan secara statistik ($p=0,305$). Sedangkan untuk kadar protein total cairan pleura, didapatkan hasil yang signifikan antara pasien efusi pleura dengan klasifikasi transudat dengan eksudat ($p=0,001$). Studi ini juga menunjukkan nilai yang signifikan pada rasio total protein antara pasien efusi pleura pada klasifikasi transudat dengan eksudat ($p=0,001$).

Rendahnya spesifisitas pada penggunaan rasio protein biasanya terjadi pada kasus-kasus CHF, hal ini dapat dijelaskan berdasarkan Chakko *et al.* (1989) terapi diuretik menyebabkan terjadinya pergerakan cairan pleura dari rongga pleura sehingga komponen protein maupun LDH meningkat konsentrasinya. Terapi diuretik menyebabkan reabsorpsi air pada cairan pleura yang berlangsung lebih cepat dibandingkan komponen lain seperti protein dan LDH, sehingga kadar protein dan LDH meningkat. Hal ini menyebabkan cairan transudat dapat memenuhi klasifikasi cairan eksudat. Dengan demikian, interpretasi rasio protein pada CHF berbeda-beda tergantung pada pengobatan sebelumnya, yang kemungkinan sulit distandarisasikan. Sehingga indikator ini tidak sesuai pada pasien-pasien ini, kemungkinan juga tidak sesuai pada pasien sirosis hepatitis, yang menggunakan terapi diuretik.

Kadar LDH serum tidak berbeda signifikan antara transudat dan eksudat, namun untuk LDH cairan pleura, didapatkan perbedaan yang signifikan ($p=0,001$). Rasio LDH CP/S pada pasien efusi pleura pada studi ini menunjukkan hasil yang signifikan ($p=0,001$), sehingga terdapat perbedaan yang signifikan pada rasio LDH CP/S antara pasien efusi pleura pada klasifikasi transudat dengan eksudat.

Peningkatan konsentrasi LDH terjadi pada beberapa proses penyakit, seperti infark pulmonum dan keganasan, juga pada kondisi-kondisi peradangan pleura. Pada proses peradangan proses aktivasi atau kematian sel-sel mesotel dan

inflamator lain akan bermigrasi ke rongga pleura, sehingga konsentrasi LDH pada cairan pleura dapat diukur. *Lactate Dehydrogenase* akan dilepaskan oleh sel neutrofil yang rusak ke dalam cairan tubuh (pleura). Peningkatan kadar LDH dalam cairan pleura adalah *marker* yang sensitif pada proses eksudatif, sedangkan sumber lokal peningkatan LDH pada efusi pleura belum pernah dilaporkan⁶.

Kolesterol serum pada pasien efusi pleura klasifikasi transudat rerata lebih tinggi daripada klasifikasi eksudat (157.11+39.92 mg/dl dan 117.74 +42.98 mg/dl) dengan nilai $p=0.006$ ($p<0.05$), dengan kata lain, hasil ini berbeda signifikan secara statistik. Kadar kolesterol cairan pleura menunjukkan nilai kadar median lebih rendah untuk transudat (16) daripada eksudat (60), nilai $p=0,001$ atau signifikan secara statistik. Rasio kolesterol cairan pleura dengan kolesterol serum pada pasien efusi pleura dengan klasifikasi transudat memiliki median lebih kecil (0,09) daripada eksudat (0,53), dengan nilai $p=0,001$. Terdapat perbedaan yang signifikan antara rasio kolesterol cairan pleura dengan kolesterol serum antara pasien efusi pleura klasifikasi transudat dengan eksudat.

Pada penelitian ini, berdasarkan kriteria Light, didapatkan 19 pasien dengan klasifikasi transudat cairan pleura dan 19 pasien dengan klasifikasi eksudat cairan pleura. Berdasarkan kurva ROC, nilai *cut-off* untuk rasio kolesterol (CP/S) adalah 0,310. Dari tabel tabulasi silang didapatkan jika hasil rasio kolesterol (CP/S) > 0.310 , maka cenderung terjadi eksudat, sedangkan apabila hasil rasio kolesterol (CP/S) < 0.310 , maka cenderung terjadi trasudat. Dengan nilai *cut-off* ini, didapatkan sensitivitas sebesar 94,7%, yang artinya 94,7% pasien dengan jenis cairan transudat dapat dideteksi dengan pemeriksaan rasio kolesterol (CP/S) $< 0,31$.

Penyebab meningkatnya kadar kolesterol pada eksudat pleura masih belum diketahui, terdapat dua penjelasan yang mungkin mengenai hal ini, pertama, kolesterol disintesis oleh sel pleura sendiri untuk mensuplai kebutuhannya (sintesis ekstrahepatik kolesterol saat ini diketahui lebih besar dari yang diketahui, tergantung kebutuhan metabolik sel, dan berada pada persamaan dinamis dengan suplai kolesterol oleh LDL dan pengambilan kolesterol oleh HDL) dan konsentrasi kolesterol pada kavitas pleura meningkat dengan degenerasi leukosit

dan eritrosit, yang mengandung jumlah yang lebih banyak. Penjelasan kedua adalah bahwa pleura kolesterol berasal dari plasma; sekitar 70% plasma kolesterol berikatan dengan LDL dan sisanya dengan HDL atau VLDL dan peningkatan permeabilitas kapiler pleura pada pasien eksudat pleura akan memungkinkan kolesterol plasma masuk ke kavitas pleura⁸.

Pada penelitian Valdes *et al.* (1987) disebutkan bahwa tidak ada hubungan antara pleura kolesterol dan plasma kolesterol pada kelompok transudat, namun mereka berhubungan pada ketiga kelompok eksudat (eksudat TB, neoplasma dan eksudat lainnya), sehingga hal ini mendukung hipotesis bahwa adanya peningkatan permeabilitas kapiler akan menyebabkan kavitas pleura dimasuki oleh zat dengan berat molekul tinggi seperti kolesterol.

Nilai spesifisitas dari *cut-off* ini adalah 94,7%, artinya besar kemungkinan pasien dengan klasifikasi eksudat yang dapat disingkirkan pada pasien yang memiliki rasio kolesterol (CP/S) $< 0,310$ adalah sebanyak 94,7%. Nilai PPV adalah 94,7%, artinya terdapat kemungkinan 94,7% pasien dengan klasifikasi transudat bila menggunakan *cut-off* ini. Nilai NPV juga sebesar 94,7%, artinya maka ada kemungkinan 94,7% pasien dengan klasifikasi eksudat jika menggunakan *cut-off* ini. Penelitian ini menghasilkan nilai *Diagnostic Odds Ratio* (DOR) = 324,0 (18,8–5588,7), yang berarti bahwa pasien dengan hasil pemeriksaan rasio kolesterol (CP/S) apabila mendapatkan nilai $< 0,310$ maka akan beresiko mendapatkan hasil diagnosis kriteria Light jenis transudat sebesar 324,0 (18,8 – 5588,7) kali lebih besar dibandingkan dengan rasio kolesterol (CP/S) dengan nilai $\geq 0,310$. Nilai akurasi atau efisiensi adalah 94,7%, artinya 94,7% pemeriksaan tersebut akan memberikan kesimpulan yang benar dalam menentukan klasifikasi transudat dan eksudat pada efusi pleura.

Hasil tersebut sejalan dengan Studi Muaz (2015), dimana rasio kolesterol pleura/serum dengan batas 0,3 memiliki sensitivitas 97,7%, spesifisitas 100%, PPV 100% dan NPV 95% Nilai $r = 0,971$ untuk rasio kolesterol dan diagnosis klinis, dan $r = 0,867$ untuk kolesterol dan LDH serum; $p = 0,001$.

Pengukuran menggunakan kolesterol pleura dan LDH dapat memungkinkan pengklasifikasian eksudat pleura dari transudat, dengan akurasi

yang sama dengan kriteria Light. Dengan pemeriksaan ini, hanya akan dibutuhkan dua determinan laboratoris dan tidak memerlukan sampel darah berkelanjutan.

Kekuatan pada penelitian ini antara lain adalah, studi ini merupakan uji diagnostik yang bermanfaat dalam memberikan parameter yang lebih efektif untuk mengklasifikasikan transudat dan eksudat dibandingkan kriteria Light. Pengukuran menggunakan rasio kadar kolesterol pleura/serum merupakan pengukuran yang cepat, cukup terjangkau dan tidak memerlukan teknik yang rumit dibandingkan dengan kriteria Light.

Keterbatasan penelitian ini antara lain tempat pelaksanaan studi yang masih terbatas pada satu pusat saja, yaitu di RSDM, sehingga diperlukan studi lebih lanjut untuk studi dalam skala yang lebih besar, heterogen, dan multisenter. Selain itu, penelitian ini terlalu luas karena luas AUC yang cukup tinggi.

SIMPULAN

Dari hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa akurasi uji diagnostik pemeriksaan kadar rasio antara kolesterol pleura/serum dengan kriteria Light sebagai *gold standart* berdasarkan kurva ROC, didapatkan nilai AUC sebesar 0,993 dengan nilai $p=0,001$ ($P<0,01$). Nilai *cut-off* untuk rasio kolesterol (CP/S) adalah 0,310 yaitu pada *sensitivity* = 94,7% dan *specificity* = 94,7%, dan nilai akurasi atau efisiensi adalah 94,7% yang artinya bila pemeriksaan rasio kolesterol (CP/S) ini digunakan pada pasien efusi pleura maka 94,7% pemeriksaan tersebut akan memberikan nilai akurasi yang benar dalam menentukan klasifikasi transudat dan eksudat pada efusi pleura.

ⁱ. Pratomo I.P., Yunus F. 2013. Anatomi dan Fisiologi Pleura. *CDK-205*, 40 (6) : 407-412

1. ii. Roberts, W. L., McMillin, G. A., Burtis, C. A., & Bruns, D.E., 2006. Reference Information for the Clinical Laboratory. In: Burtis, C. A., Ashwood, E.A., Bruns, D. E., Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics. 4th Ed. USA: Elsevier Saunders, Missouri : 2251-2318
2. iii. Anthony, 2003. Immunological mechanisms in pleural disease. *Eur Respir J*; 21: 539–544
3. iv. Suay VG, Morago'n EM, Viedma EC, et al. 1995. Pleural cholesterol in differentiating transudates and exudates: a prospective study of 232 cases. *Respiration*, 62 : 57–63

-
4. v. Hassan, T., Al-Alawi, M., Chotirmall, S. H., McElvancy, N. G., 2012. Pleural fluid analysis: standstill or a work in progress?. Pulmonary medicine.1-8
 5. vi. Light RW, MacGregor I, Luchsinger PC, et al. 1972. Pleural effusion: the diagnostic separation of transudates and exudates, Ann Intern Med; 77:507–513
 6. vii. Heffner, S. A. Sahn, and L. K. Brown, 2002. Multilevel likelihood ratios for identifying exudative pleural effusions. Chest, 121(6) : 1916–1920
 7. viii. Hamal, A.B; Yogi, K.N; Bam, S.K; Das, and Karn, R. 2012. Pleural fluid cholesterol in differentiating exudative and transudative pleural effusion. Chest, 201 : 967-73
 8. ix. Sahn S.A. 1988. State of the art: the pleura, Am Rev Respir Dis, 138:184–23

