

**LITERATURE REVIEW:
PERBANDINGAN *FECAL IMMUNOCHEMICAL TEST*
DAN *FECAL CALPROTECTIN* DALAM MONITORING PASIEN KOLITIS**

**Naufal Nathan Arif Hitam¹, Agung Ary Wibowo², Rahmiati³, Hery Poerwosusanta⁴,
Dewi Indah Noviana Pratiwi⁵**

¹Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Lambung Mangkurat
Banjarmasin, Indonesia

²Divisi Bedah Digestif, Departemen Ilmu Bedah, RSUD Ulin, Banjarmasin, Indonesia

³Departemen Mikrobiologi dan Parasitologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lambung
Mangkurat, Banjarmasin, Indonesia

⁴Divisi Bedah Anak, Departemen Ilmu Bedah, RSUD Ulin, Banjarmasin, Indonesia

⁵Departemen Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran, Universitas Lambung Mangkurat,
Banjarmasin, Indonesia

Email korespondensi: agung.wibowo@ulm.ac.id

Abstract: *Colitis is a group of inflammatory diseases in colon with frequent of recurrences. Non-invasive detection methods are needed to evaluate inflammatory activity and mucosal healing in order to reduce the risk of recurrence and complications of irreversible tissue damage in colitis. Stool markers such as the fecal immunochemical test (FIT) and fecal calprotectin (Fcal) are an alternative as a simple, inexpensive, and non-invasive test for detecting inflammation in colon. The purpose of this paper is to compare the FIT and Fcal in monitoring colitis patients. This paper was done using the literature review method. Search for articles through the Pubmed and Google Scholar databases using the keyword "fecal immunochemical test AND fecal calprotectin AND colitis". Articles analyzed in English and published in the last 10 years. The results of a review of 17 articles published in this literature review found that Fcal was superior in detecting active inflammation in colitis, while FIT was superior in detecting mucosal healing, and both were able to predict recurrence in colitis. Therefore, a strategy is needed to use both examinations based on the patient's condition. If active inflammation is found in the patient, then Fcal examination is required to monitor active inflammation of the disease. When the patient is in clinical remission, FIT is needed to monitor mucosal healing and predict the risk of recurrence.*

Keywords: *colitis, fecal immunochemical test, fecal calprotectin*

Abstrak: **Kolitis merupakan kelompok penyakit inflamasi kolon yang sering mengalami kekambuhan.** Diperlukan metode pemeriksaan non invasif untuk mengevaluasi aktivitas inflamasi dan *mucosal healing* agar mengurangi risiko kekambuhan dan komplikasi kerusakan jaringan yang *irreversible* pada kolitis. Pemeriksaan feses seperti *fecal immunochemical test* (FIT), dan *fecal calprotectin* (Fcal) menjadi alternatif sebagai pemeriksaan sederhana, murah, dan non invasif dalam mendeteksi inflamasi pada kolon. Tujuan penulisan ini untuk membandingkan FIT dan Fcal dalam memonitoring pasien kolitis. Penulisan ini dilakukan dengan metode *literature review*. Pencarian artikel melalui *database* Pubmed dan Google Scholar dengan menggunakan kata kunci "*fecal immunochemical test AND fecal calprotectin AND colitis*". Artikel yang di analisis menggunakan Bahasa Inggris dan dipublikasikan dalam 10 tahun terakhir. Hasil *review* terhadap 17 artikel yang dimuat dalam *literature review* ini didapatkan Fcal unggul dalam mendeteksi inflamasi aktif pada kolitis, sedangkan FIT unggul dalam mendeteksi *mucosal healing*, dan

keduanya mampu memprediksi kekambuhan pada kolitis. Dengan demikian diperlukan strategi untuk menggunakan kedua pemeriksaan berdasarkan kondisi pasien. Jika pada pasien ditemukan inflamasi aktif, maka diperlukan pemeriksaan Fcal untuk memantau inflamasi aktif penyakit. Saat pasien dalam keadaan remisi klinis, FIT diperlukan untuk memantau *mucosal healing* dan memprediksi risiko kekambuhan.

Kata-kata kunci: kolitis, *fecal immunochemical test*, *fecal calprotectin*

PENDAHULUAN

Kolitis merupakan kelompok penyakit inflamasi kolon yang sering mengalami kekambuhan berulang.¹⁻³ Pada kolitis tidak hanya remisi secara klinis, tetapi *mucosal healing* menjadi target pengobatan, karena gejala klinis tidak selalu berkorelasi dengan aktivitas inflamasi penyakit. Evaluasi mukosa kolon menjadi penting untuk memastikan aktivitas inflamasi dan *mucosal healing* agar mengurangi risiko kekambuhan dan komplikasi kerusakan jaringan *irreversible*.^{4,5}

Kolonoskopi dan biopsi merupakan *gold standard* dalam mengevaluasi mukosa pada kolitis. Namun, kolonoskopi dan biopsi sangat invasif, mahal, perlu alat canggih, tidak nyaman untuk pasien, dan bisa memperburuk keadaan penyakit.³⁻⁶ Pemeriksaan feses seperti *fecal immunochemical test* (FIT), dan *fecal calprotectin* (Fcal) menjadi pertimbangan sebagai pemeriksaan sederhana, murah, dan non invasif dalam mendeteksi inflamasi pada kolon. FIT adalah salah satu metode pemeriksaan darah samar feses yang mendeteksi konsentrasi hemoglobin dalam feses dengan menggunakan antibodi yang menargetkan hemoglobin manusia akibat pendarahan ulserasi mukosa.^{4,7} Fcal adalah pemeriksaan feses yang mengukur konsentrasi *calprotectin*. *Calprotectin* merupakan protein sitosol pengikat kalsium dan seng, terdapat di neutrofil yang bermigrasi ke dalam saluran gastrointestinal akibat inflamasi mukosa yang menyebabkan infiltrasi leukosit. FIT dan Fcal menunjukkan kemampuan dalam mendeteksi aktivitas inflamasi, keadaan mukosa, dan memprediksi kekambuhan.⁷⁻⁹ Pemeriksaan FIT dan Fcal masih jarang digunakan di Indonesia dalam memonitoring pasien kolitis sehingga dengan *literature review* ini dapat menjadi pertimbangan dalam monitoring pasien kolitis.

METODE

Studi ini menggunakan metode *literature review* berupa *narrative review*. Literatur yang digunakan menggunakan bahasa Inggris. Pencarian menggunakan database elektronik seperti PubMed dan Google scholar. *Keyword* yang digunakan adalah *colitis, fecal immunochemical test, fecal calprotectin*. Batasan tahun yaitu 10 tahun terakhir. Pada *literature review* hanya mengambil *full article* berupa *original article*. Cara mencarinya adalah memasukan keyword “*fecal immunochemical test AND fecal calprotectin AND colitis*”.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Pada *literature review* ini, dianalisis 17 jurnal yang terdiri dari *original article*. 11 jurnal membahas FIT dan Fcal, 3 jurnal membahas FIT, dan 3 jurnal membahas Fcal dengan total 1605 pasien. Dari total 1605 pasien, terdapat berbagai kriteria inklusi dan kriteria eksklusi sampel yang diambil. Kriteria inklusi secara umum adalah pasien yang menjalankan kolonoskopi yang telah didiagnosis IBD. Kriteria eksklusi secara umum meliputi pasien yang tidak menjalani kolonoskopi, pemeriksaan feses, *lost follow up* dan diagnosis nya belum jelas.

Peran FIT dan Fcal memprediksi inflamasi aktif pada kolitis

Hasil FIT dan Fcal berkorelasi terhadap inflamasi aktif berdasarkan temuan endoskopi seperti MES, UCEIS, SES-CD, dan *partial mayo score*.^{7,10,11} Menurut Hiraoka *et al*, 43 pasien dengan KU di observasi dengan menjalani 2 kali kolonoskopi selama studi, dan ditemukan inflamasi aktif pada kedua hasil kolonoskopi. Dari subjek ini ditemukan bahwa Fcal memprediksi inflamasi aktif lebih baik dari FIT ($r = 0,59$, $p < 0,0001$ vs $r = 0,30$, $p = 0,054$).¹⁰ Pada Karling *et al*, Fcal juga lebih unggul dalam memprediksi inflamasi aktif

berdasarkan temuan histologi dengan 95% sensitivitas, 62% spesifisitas, 98% NPV, dan 41% PPV untuk Fcal, dan 69% sensitivitas, 79% spesifisitas, 92% NPV, dan 43% PPV untuk FIT.¹²

Menurut penelitian Ryu *et al*, Inokuchi *et al*, dan Mak *et al*, Fcal juga lebih efektif dan superior memprediksi inflamasi aktif kolitis dibandingkan FIT berdasarkan temuan endoskopi.^{7,8,13} Hanya Kim *et al* yang menyatakan sebaliknya.¹¹ Dari *meta-analysis* oleh Rokkas *et al*, dikumpulkan data dari 25 studi dan didapatkan 2822 pasien IBD setelah digabungkan. Sensitivitas dan spesifisitas Fcal setelah digabungkan adalah 85% dan 75%.¹⁴

Peran FIT dan Fcal memprediksi mucosal healing pada kolitis

Temuan *mucosal healing* ditandai saat gambaran kolonoskopi menunjukkan MES 0 atau MES 0/1, UCEIS 0-1, *sum mayo score* < 1, CDEIS < 6, dan SES-CD 0.^{7,13,15,16} Dari beberapa studi menyatakan temuan *mucosal healing* dapat mengurangi risiko terjadinya keparahan dan kekambuhan pada kolitis, sehingga *mucosal healing* telah menjadi tujuan klinis yang penting untuk dicapai dan mengevaluasi status mukosa menjadi keharusan.^{7,10,13,17-20}

Menurut penelitian Ryu *et al*, Christopher *et al*, Takashima *et al*, Hiraoka *et al*, dan Otsuka *et al*, FIT lebih baik dari Fcal dalam memprediksi *mucosal healing* berdasarkan temuan endoskopi.^{7,10,16,17,19} Hanya Kim *et al* dan Inokuchi *et al* yang menyatakan Fcal lebih akurat dalam memprediksi *mucosal healing*.^{13,18} Pada Inokuchi *et al*, Fcal bisa lebih akurat dari FIT karena terdapat pasien dengan lesi di usus kecil saja, sedangkan FIT spesifik mendeteksi pendarahan hanya dari kolon.^{13,21} Dari *meta-analysis* Dai *et al*, 6 studi dikumpulkan dan didapatkan 625 pasien KU. Sensitivitas, spesifisitas, PLR, dan NLR dari FIT setelah dikumpulkan dari beberapa studi

adalah 77%, 81%, 3,79%, dan 26%. Hasil PLR menunjukkan pasien KU dengan *mucosal healing* memiliki kemungkinan 4 kali lipat mendapatkan konsentrasi FIT lebih rendah dibanding pasien dengan inflamasi aktif.³

Peran FIT dan Fcal memprediksi kekambuhan pada kolitis

FIT maupun Fcal memiliki kemampuan dalam memprediksi kekambuhan, namun belum diketahui pasti siapa yang lebih baik, maka diperlukan studi lebih lanjut.^{5,20,22,23} Laporan dari Nakarai *et al* menyatakan pasien dengan *mucosal healing* (MES 0) memiliki risiko kekambuhan 10 kali lebih rendah dibandingkan pasien dengan MES 1-3. Pasien dengan FIT negatif memiliki risiko kekambuhan 6 kali lebih rendah dibandingkan dengan FIT positif.²² Menurut Nakarai *et al*, pasien dengan kenaikan kadar Fcal berisiko kambuh dalam waktu 3 sampai 6 bulan.²⁰

FIT mengukur konsentrasi hemoglobin feses dari ulserasi mukosa dalam jumlah yang kecil, sedangkan Fcal mengukur konsentrasi calprotectin dari migrasi neutrofil ke mukosa kolon. Kedua pemeriksaan ini menilai status mukosa dengan cara yang berbeda, tetapi dari beberapa studi menunjukkan kemampuan keduanya hampir sama.^{3,19} FIT dan Fcal berkorelasi positif dengan temuan endoskopi, memprediksi aktivitas inflamasi mukosa, memprediksi terjadinya *mucosal healing*, dan memprediksi kekambuhan sebelum terjadinya gejala. Jika dibandingkan, keduanya memiliki kelebihan dan kekurangan masing-masing.^{3,5,10}

Secara keseluruhan, Fcal lebih efektif dan superior memprediksi inflamasi aktif kolitis dibandingkan FIT berdasarkan temuan endoskopi, sedangkan dalam mendeteksi *mucosal healing*, FIT lebih akurat. Kedua pemeriksaan memiliki kemampuan dalam memprediksi kekambuhan, namun belum

diketahui pasti siapa yang lebih baik, maka diperlukan studi lebih lanjut.^{5,20,22} Dalam memonitoring kolitis diperlukan beberapa kali pemeriksaan. FIT cenderung lebih murah dan hasil pemeriksaan lebih cepat keluar dibanding Fcal, sehingga bisa memonitor pasien lebih mudah dan murah. Berdasarkan kelebihan dari kedua pemeriksaan, diperlukannya strategi dalam menggunakan kedua pemeriksaan tergantung keadaan status mukosa pasien kolitis.^{4,7,24}

Ada beberapa keterbatasan dalam review ini. Pertama, FIT maupun Fcal diberbagai studi memiliki *cutoff value* yang berbeda. *Cutoff value* untuk FIT bervariasi setiap studinya: 450 ng/ml pada Hiraoka *et al*, 149 ng/ml pada DJ Kim *et al*, 110 ng/ml pada Nakarai *et al*, 100 ng/ml pada Ryu *et al*, 75 ng/ml pada Takashima *et al*, 52 ng/mL Inokuchi *et al*, 50 ng/ml Otsuka *et al*, 26 µg/g pada Mak *et al*, dan 10 ng/mL pada Kim *et al*.^{5,7,8,11,13,16-18,20} Untuk Fcal: 350,7 mg/kg pada Kim *et al*, 263 µg/g pada Otsuka *et al*, 250 µg/g pada Takashima *et al*, 200 µg/g pada Mak *et al*, 180 µg/g pada inokuchi *et al*, dan 70 µg/g pada Kim *et al*.^{11,13,16-18,25} Kedua, terdapat perbedaan mengenai definisi *mucosal healing* berdasarkan MES. Beberapa studi melaporkan bahwa *mucosal healing* ketika MES 0, sedangkan studi lainnya melaporkan *mucosal healing* ketika MES 0 atau 1.^{4,17,25} Perbedaan ini mungkin menjadi alasan untuk hasil yang berbeda. Ketiga, jurnal yang bisa di *review* adalah jurnal mengenai IBD saja, tidak ditemukannya jurnal dengan jenis kolitis lainnya. Mungkin kasus kolitis jenis IBD yang sering ditemukan di negara maju ketimbang kolitis jenis lainnya.²⁶ Keempat, jurnal yang di *review* hanya berbahasa Inggris dan tidak ada jurnal dengan bahasa lainnya.

PENUTUP

Hasil tinjauan terhadap 17 artikel dalam *literature review* ini menyimpulkan, bahwa pemeriksaan FIT dan Fcal adalah

pemeriksaan non invasif yang memiliki kemampuan dalam memonitoring pasien kolitis. Fcal lebih efektif dalam memprediksi inflamasi aktif pada kolitis, sedangkan FIT lebih unggul dalam mendeteksi *mucosal healing*. Keduanya mampu memprediksi kekambuhan. Dengan demikian diperlukan strategi untuk menggunakan kedua pemeriksaan berdasarkan kondisi pasien. Jika pada pasien ditemukan inflamasi aktif, maka diperlukan pemeriksaan Fcal untuk memantau inflamasi aktif penyakit. Saat pasien dalam keadaan remisi klinis, FIT diperlukan untuk memantau *mucosal healing* dan memprediksi risiko kekambuhan.

Dalam pengembangan ilmu pengetahuan, penelitian tentang perbandingan FIT dan Fcal dalam monitoring pasien kolitis diharapkan adanya standarisasi *cutoff value* untuk FIT dan Fcal, dan penetapan mengenai definisi *mucosal healing* berdasarkan MES pada kolitis. Selain itu, perlu lebih banyak lagi artikel yang membahas tentang perbandingan FIT dan Fcal untuk kolitis non IBD.

DAFTAR PUSTAKA

1. Tanabe M. Colitis. Fukata M, editor. Rijeka: InTech; 2011.
2. Quesman N. Buku ajar ilmu penyakit dalam jilid I. edisi V. Sudoyo, AW, Setiyohadi, B, Alwi, I, K, MS, Setiati S, editor. Jakarta; 2014.
3. Dai C, Jiang M, Sun MJ, Cao Q. Fecal immunochemical test for predicting mucosal healing in ulcerative colitis patients: A systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2018;33(5):990-7.
4. Ryu DG, Kim HW, Park SB, Kang DH, Choi CW, Kim SJ, et al. Assessment of disease activity by fecal immunochemical test in ulcerative colitis. *World J Gastroenterol*. 2016;22(48):10617-24.

5. Hiraoka S, Kato J, Nakarai A, Takashima S, Inokuchi T, Takei D, et al. Consecutive measurements by faecal immunochemical test in quiescent ulcerative colitis patients can detect clinical relapse. *J Crohn's Colitis*. 2016;10(6):687–94.
6. Chang S, Malter L, Hudesman D. Disease monitoring in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2015;21(40):11246–59.
7. Ryu DG, Kim HW, Park SB, Kang DH, Choi CW, Kim SJ, et al. Clinical implications of fecal calprotectin and fecal immunochemical test on mucosal status in patients with ulcerative colitis. *Medicine*. 2019;98(36):1–7.
8. Mak LY, Tong TSM, Cheung KS, Chen LJ, Lui KL, Lau KS, et al. Combined Use of Common Fecal and Blood Markers for Detection of Endoscopically Active Inflammatory Bowel Disease. *Clin Transl Gastroenterol*. 2020;11(3):e00138.
9. Manceau H, Chicha-Cattoir V, Puy H, Peoc'h K. Fecal calprotectin in inflammatory bowel diseases: Update and perspectives. *Clin Chem Lab Med*. 2017;55(4):474–83.
10. Hiraoka S, Inokuchi T, Nakarai A, Takashima S, Takei D, Sugihara Y, et al. Fecal immunochemical test and fecal calprotectin results show different profiles in disease monitoring for ulcerative colitis. *Gut Liver*. 2018;12(2):142–8.
11. Kim DJ, Jeoun YM, Lee D won, Koo JS, Lee SW. Usefulness of fecal immunochemical test and fecal calprotectin for detection of active ulcerative colitis. *Intest Res*. 2018;16(4):563–70.
12. Karling P, Lundgren D, Eklöf V, Palmqvist R, Hultdin J. Improved monitoring of inflammatory activity in patients with ulcerative colitis by combination of faecal tests for haemoglobin and calprotectin. *Scand J Clin Lab Invest*. 2019;79(5):341–6.
13. Inokuchi T, Kato J, Hiraoka S, Takashima S, Nakarai A, Takei D, et al. Fecal immunochemical test versus fecal calprotectin for prediction of mucosal healing in Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22(5):1078–85.
14. Rokkas T, Portincasa P, Koutroubakis IE. Fecal calprotectin in assessing inflammatory bowel disease endoscopic activity: A diagnostic accuracy meta-analysis. *J Gastrointest Liver Dis*. 2018;27(3):299–306.
15. Lin WC, Wong JM, Tung CC, Lin CP, Chou JW, Wang HY, et al. Fecal calprotectin correlated with endoscopic remission for Asian inflammatory bowel disease patients. *World J Gastroenterol*. 2015;21(48):13566–73.
16. Otsuka S, Someya G, Asakura H, Yoshioka M, Kannzaki T, Hosokawa Y, et al. Is Fecal Calprotectin or Fecal Immunochemical Measurement for Occult Blood a good Marker for Mucosal Healing in Ulcerative Colitis?. *J Gastroenterol Hepatol Res*. 2019;8(2):2858–63.
17. Takashima S, Kato J, Hiraoka S, Nakarai A, Takei D, Inokuchi T, et al. Evaluation of mucosal healing in ulcerative colitis by fecal calprotectin vs. fecal immunochemical test. *Am J Gastroenterol*. 2015;110(6):873–80.

18. Kim ES, Lee HS, Kim SK, Kim EY, Jang BI, Kim KO, et al. Fecal calprotectin is more accurate than fecal immunochemical test for predicting mucosal healing in quiescent ulcerative colitis: a prospective multicenter study. *Scand J Gastroenterol.* 2020;55(2):163–8.
19. Ma C, Lumb R, Walker E V., Foshaug RR, Dang TT, Verma S, et al. Noninvasive Fecal Immunochemical Testing and Fecal Calprotectin Predict Mucosal Healing in Inflammatory Bowel Disease: A Prospective Cohort Study. *Inflamm Bowel Dis.* 2017;23(9):1643–9.
20. Nakarai A, Hiraoka S, Takahashi S, Inaba T, Higashi R, Mizuno M, et al. Simultaneous measurements of faecal calprotectin and the faecal immunochemical test in quiescent ulcerative colitis patients can stratify risk of relapse. *J Crohn's Colitis.* 2018;12(1):71–6.
21. Parra-Blanco A, Gimeno-García AZ, Quintero E, Nicolás D, Moreno SG, Jiménez A, et al. Diagnostic accuracy of immunochemical versus guaiac faecal occult blood tests for colorectal cancer screening. *J Gastroenterol.* 2010;45(7):703–12.
22. Nakarai A, Kato J, Hiraoka S, Takashima S, Takei D, Inokuchi T, et al. Ulcerative colitis patients in clinical remission demonstrate correlations between fecal immunochemical test results, mucosal healing, and risk of relapse. *World J Gastroenterol.* 2016;22(21):5079–87.
23. Yamamoto T, Shimoyama T, Umegae S, Matsumoto K. Endoscopic score vs. fecal biomarkers for predicting relapse in patients with ulcerative colitis after clinical remission and mucosal healing. *Clin Transl Gastroenterol.* 2018;9(3).
24. Kato J, Hiraoka S, Nakarai A, Takashima S, Inokuchi T, Ichinose M. Fecal immunochemical test as a biomarker for inflammatory bowel diseases: Can it rival fecal calprotectin?. *Intest Res.* 2016;14(1):5–14.
25. Mak WY, Buisson A, Andersen MJ, Lei D, Pekow J, Cohen RD, et al. Fecal Calprotectin in Assessing Endoscopic and Histological Remission in Patients with Ulcerative Colitis. *Dig Dis Sci.* 2018;63(5):1294–301.
26. Da Silva BC, Lyra AC, Rocha R, Santana GO. Epidemiology, demographic characteristics and prognostic predictors of ulcerative colitis. *World J Gastroenterol.* 2014;20(28):9458–67.

