

**LITERATURE REVIEW:  
PERBANDINGAN FECAL LACTOFERRIN DAN C-REACTIVE  
PROTEIN UNTUK DIAGNOSIS DAN MONITORING KOLITIS**

**Rizky Amalia<sup>1</sup>, Agung Ary Wibowo<sup>2</sup>, Rahmiati<sup>3</sup>, Hery Poerwosusanta<sup>4</sup>,  
Dewi Indah Noviana Pratiwi<sup>5</sup>**

<sup>1</sup>Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Lambung Mangkurat,  
Banjarmasin, Indonesia

<sup>2</sup>Divisi Bedah Digestif Departemen Ilmu Bedah, RSUD Ulin, Banjarmasin, Indonesia

<sup>3</sup>Departemen Mikrobiologi dan Parasitologi, Fakultas Kedokteran,  
Universitas Lambung Mangkurat, Banjarmasin.

<sup>4</sup>Divisi Bedah Anak, Departemen Ilmu Bedah, RSUD Ulin, Banjarmasin, Indonesia

<sup>5</sup>Departemen Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran, Universitas Lambung Mangkurat,  
Banjarmasin, Indonesia

Email korespondensi: [agung.wibowo@ulm.ac.id](mailto:agung.wibowo@ulm.ac.id)

**Abstract:** *Colitis is an inflammation of colon which is classified into infectious and non-infectious colitis. Colitis is tough to treat because of frequent recurrences, therefore a non-invasive method of examination is needed to evaluate the activity, severity, and risk of recurrence of colitis. Fecal lactoferrin (FL) and C-reactive protein (CRP) are simple, non-invasive, and inexpensive alternative to diagnose and monitoring colitis. The aim of the literature review was to compare the effectiveness of FL and CRP in diagnosing and monitoring colitis. This paper was done using literature review method. The selected article were full text original articles published in the last 10 years. The search for articles was found out through Pubmed and Google Scholar databases using keywords "fecal lactoferrin AND c reactive protein AND colitis". Based on 14 articles analyzed in the literature review, it was found that FL is more effective in diagnosing colitis than CRP. FL is also superior in predicting mucosal healing and colitis recurrence in colitis patients.*

**Keywords:** *colitis, fecal lactoferrin, c reactive protein, diagnosed, mucosal healing*

**Abstrak:** *Kolitis adalah peradangan kolon yang terbagi atas kolitis infeksi dan non infeksi. Kolitis sulit disembuhkan karena sering terjadi kekambuhan secara berulang, sehingga diperlukan metode pemeriksaan non invasif untuk mengevaluasi aktivitas, tingkat keparahan, dan risiko kekambuhan pada kolitis. Fecal lactoferrin (FL) maupun C-reactive protein (CRP) menjadi pemeriksaan alternatif yang sederhana, non invasif, dan murah untuk mendiagnosis dan memonitoring kolitis. Tujuan penulisan ini untuk membandingkan efektivitas FL dan CRP dalam mendiagnosis dan monitoring kolitis. Penulisan ini dilakukan dengan metode literature review. Artikel yang dipilih merupakan full text original article yang dipublikasikan dalam 10 tahun terakhir. Pencarian artikel dilakukan melalui database Pubmed dan Google Scholar dengan menggunakan kata kunci "fecal lactoferrin AND c reactive protein AND colitis". Berdasarkan 14 artikel yang dianalisis dalam literature review ini, didapatkan FL lebih efektif untuk diagnosis kolitis dibandingkan CRP. FL juga lebih unggul dalam memprediksi mucosal healing dan kekambuhan pada pasien kolitis.*

**Kata-kata kunci:** *kolitis, fecal lactoferrin, c reactive protein, diagnosis, mucosal healing*

## PENDAHULUAN

Kolitis adalah peradangan pada kolon yang memiliki gejala nyeri perut, demam, dan diare.<sup>1</sup> Kolitis perlu pemantauan secara rutin untuk mengevaluasi aktivitas, keparahan, keberhasilan pengobatan, dan risiko kekambuhan. Kolonoskopi masih menjadi tindakan yang efektif dalam mendeteksi dan mengevaluasi kolitis. Namun kolonoskopi bersifat invasif, mahal, dan pasien tidak nyaman menjalani prosedur ini.<sup>2-6</sup>

*Fecal lactoferrin* (FL) maupun *C-reactive protein* (CRP) menjadi pemeriksaan alternatif untuk mendiagnosis dan memonitoring kolitis. Pemeriksaan ini lebih sederhana, non invasif, dan murah, sehingga dapat mengurangi risiko komplikasi akibat tindakan kolonoskopi.<sup>7,8</sup> FL merupakan pemeriksaan yang mengukur konsentrasi *lactoferrin* pada feses. *Lactoferrin* adalah protein pengikat besi yang terdapat di neutrofil. CRP adalah protein pentamer dihasilkan oleh sel hepatosit hati yang dipengaruhi interleukin 6 (IL-6) pada fase akut. CRP akan meningkat secara signifikan saat terjadi inflamasi, namun CRP hanya mendeteksi inflamasi secara umum.<sup>9-12</sup>

FL dan CRP dapat membantu menegakkan diagnosis dan memantau aktivitas inflamasi pada kolitis. Beberapa studi melaporkan hasil FL dan CRP berkorelasi dengan temuan endoskopi, aktivitas penyakit, dan memprediksi kekambuhan pada kolitis.<sup>9-12</sup>

## 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 lactoferrin, c reactive protein* Batasan tahun yaitu 10 tahun terakhir. Pada *literature review* ini hanya mengambil *full article* berupa *original article*. Cara mencarinya adalah

memasukan *keyword* “*fecal lactoferrin AND c reactive protein AND colitis*”.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Pada *literature review* ini, dianalisis 14 jurnal yang terdiri dari *original article*. Dalam setiap jurnal terdapat pemeriksaan FL dan CRP. Dari total 2873 pasien, terdapat berbagai kriteria inklusi dan kriteria eksklusi sampel yang diambil. Dalam kriteria inklusi secara umum meliputi pasien yang menjalani kolonoskopi yang telah didiagnosis IBD. Kriteria eksklusi secara umum meliputi pasien yang tidak menjalani kolonoskopi, ibu hamil, dan mengonsumsi obat kortikosteroid.

### Peran FL dan CRP dalam diagnosis pada kolitis

Menurut beberapa penelitian, FL dan CRP membantu menegakkan diagnosis kolitis pada Roszak D *et al*, Puolanne AM *et al*, Holtman GA *et al*, Borkowska A *et al*, dan Chang MH *et al*.<sup>3,4,13-15</sup> FL lebih efektif membantu menegakkan diagnosis dibandingkan CRP pada penelitian Klimczak K *et al*, Shitrit AB *et al*, Buderus S *et al*, dan Langhorst J *et al*.<sup>5,16-18</sup> Kelebihan FL dari CRP ditunjukkan dari penelitian oleh Buderus S *et al*. Dari pasien KU dan PC yang mengalami inflamasi aktif, terdapat hasil CRP normal 20% pada KU dan 10% pada PC, sedangkan konsentrasi FL mengalami peningkatan. Meningkatnya kadar FL pada pasien dengan CRP normal dalam penyakit aktif menunjukkan kelebihan FL dalam mendeteksi IBD dibandingkan CRP.<sup>17</sup> FL juga mampu memprediksi tingkat keparahan penyakit menurut Roszak D *et al*, Puolanne AM *et al*, Rubio MG *et al*.<sup>3,4,19</sup> Pada studi Rubio MG *et al*, menunjukkan perbedaan rata-rata konsentrasi FL yang signifikan pada pasien CD dengan penyakit tidak aktif (20 µg/g), tingkat ringan (102 µg/g), tingkat sedang (104 µg/g), dan tingkat berat (762 µg/g). Hasil menunjukkan FL dapat memprediksi tingkat keparahan pasien kolitis.<sup>19</sup>

## Peran FL dan CRP dalam memprediksi *mucosal healing* dan kekambuhan pada kolitis

*Mucosal healing* menjadi target terpenting dalam pengobatan pada pasien kolitis karena dapat mengurangi risiko kekambuhan dan memperbaiki prognosis.<sup>2,20</sup> Menurut beberapa artikel, *mucosal healing* didefinisikan sebagai gambaran endoskopi saat MES 0, UCEIS 0, ME A dan EI 0/1.<sup>2,21</sup> Dalam penelitian Mine S *et al*, FL dapat memprediksi *mucosal healing*, bahkan dalam penelitian Langhorst J *et al*, FL memiliki sensitivitas (75%), spesifisitas (62,5%), PPV (57,1%), dan NPP (78,9%). Pada CRP memiliki sensitivitas (45,5%), spesifisitas (82,3%), PPV (63,8%), dan NPP (68,7%). Hasil menunjukkan FL lebih sensitif dalam memprediksi *mucosal healing* pada pasien KU di bandingkan CRP.<sup>2,21</sup>

FL dan CRP mampu memprediksi kekambuhan, tetapi pada penelitian Wright EK *et al*, CRP tidak berkorelasi dengan kekambuhan penyakit pada PC ( $r = 0,091$ ,  $P \text{ value} = 1,000$ ), sedangkan FL berkorelasi dengan kekambuhan ( $r = 0,306$ ,  $P \text{ value} = 0,008$ ). FL juga lebih baik dibanding CRP menurut penelitian Langhorst J *et al*, dan Yamamoto T *et al*.<sup>18,22,23</sup> Pada Langhorst J *et al* menyatakan pasien dengan peningkatan konsentrasi FL lebih berisiko 1,69 kali mengalami kekambuhan ( $P \text{ value} = 0,18$ ).<sup>21</sup>

*Lactoferrin* adalah glikoprotein pengikat besi yang terdapat di neutrofil. *Lactoferrin* ditemukan di cairan tubuh seperti air susu, air mata, cairan sinovial, dan serum karena disekresikan oleh hampir semua membran mukosa. Saat inflamasi pada gastrointestinal, polimorfonuklear neutrofil menginfiltrasi mukosa, mengakibatkan peningkatan konsentrasi *lactoferrin* di feses.<sup>11</sup>

CRP merupakan protein pentamer yang akan meningkat secara cepat di darah sampai 100 kali lipat ketika terjadi stimulus fase akut seperti inflamasi. Konsentrasi CRP akan mencapai puncak 36 sampai 50

jam setelah inflamasi. Waktu paruh CRP 19 jam sehingga terjadi penurunan konsentrasi secara cepat ketika terjadi penyembuhan.<sup>24,25</sup>

FL dan CRP saat ini dijadikan sebagai salah satu biomarker yang mampu mendeteksi inflamasi termasuk pada kolitis. FL dan CRP dapat membedakan IBD dan IBS.<sup>15,26</sup> Selain itu FL dan CRP juga dapat memprediksi *mucosal healing* dan kekambuhan pada kolitis. Dengan demikian FL dan CRP dapat digunakan sebagai biomarker diagnosis dan monitoring kolitis.<sup>11,21,22,24</sup> Secara keseluruhan FL lebih baik dibandingkan CRP dalam mendiagnosis, memprediksi *mucosal healing*, dan memprediksi kekambuhan.<sup>2,5,16,17,21-23</sup>

Ada beberapa keterbatasan dalam review ini. Pertama, FL maupun CRP di berbagai studi memiliki *cutoff value* yang berbeda. *Cutoff value* untuk FL bervariasi setiap studinya: 78,3 ng/ml pada Mine S *et al*, 3,4 µg/g pada Wright EK *et al*, 7,05 µg/mL pada Langhorst J *et al*, 7,3 µg/g pada Buderus S *et al*, 7,25 µg/ml pada Roszak D *et al*, 11,9 µg/g pada Langhorst J *et al*, 13 µg/g pada Borkowska A *et al*, 140 µg/g Yamamoto T *et al*, 145,82 µg/ml pada Klimczak K *et al*, 1,05 mg pada Shitrit AB *et al*.<sup>2,3,5,14,16-18,21-23</sup> Untuk CRP 0,4 mg/dl pada Chang MH *et al*, 0,25mg/dl pada Langhorst J *et al*, 0,7 mg/dL pada Langhorst J *et al*, 5 mg/l Shitrit AB *et al*.<sup>15,16,18,21</sup> Kedua, tidak ada jurnal yang membahas kolitis lainnya selain IBD. Ketiga keterbatasan bahasa sehingga jurnal yang dipakai hanya menggunakan bahasa Inggris. Keempat, LF masih jarang digunakan di Indonesia sedangkan CRP tidak spesifik mendeteksi inflamasi pada kolitis, karena CRP dapat meningkat pada pasien dengan penyakit inflamasi lainnya.

## PENUTUP

Hasil tinjauan dari 14 artikel dalam *literatur review* ini menyimpulkan bahwa FL dan CRP adalah pemeriksaan non invasif yang mampu mendeteksi inflamasi dan memonitoring pasien kolitis. Secara

keseluruhan, FL lebih efektif dibandingkan CRP dalam menegakkan diagnosis, memprediksi *mucosal healing*, dan kekambuhan pada kolitis, sehingga menjadi pilihan pemeriksaan selain pemeriksaan kolonoskopi yang dapat diterapkan difasilitas yang kurang memadai dan dapat mengurangi kegunaan kolonoskopi dalam memonitoring kolitis.

Dalam pengembangan ilmu pengetahuan, penelitian tentang perbandingan FL dan CRP untuk diagnosis dan monitoring kolitis maka diharapkan penelitian FL dan CRP untuk diagnosis dan monitoring di Indonesia dilakukan sehingga hasilnya lebih relevan. Selain itu, perlu suatu penelitian untuk standarisasi *cutoff value* dalam diagnosis dan monitoring, dan diharapkan lebih banyak lagi artikel yang membahas perbandingan FL dan CRP untuk diagnosis dan monitoring yang membahas jenis kolitis selain IBD.

#### DAFTAR PUSTAKA

1. Setiawati, S., Alwi, I., Sudoyo, AW., Stiyohadi, B., Syam A. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam jilid II. VI. Jakarta: InternaPublishing; 2014. 1816–1839 p.
2. Mine S, Takeshima F, Akazawa Y, Matsushima K, Minami H, Yamaguchi N, et al. Correlation of Fecal Markers with Magnifying Endoscopic Stratification in Patients with Ulcerative Colitis Who Are in Clinical Remission. *Digestion*. 2018;97(1):82–9.
3. Roszak D, Gałęcka M, Cichy W, Szachta P. Determination of faecal inflammatory marker concentration as a noninvasive method of evaluation of pathological activity in children with inflammatory bowel diseases. *Adv Med Sci*. 2015;60(2):246–52.
4. Puolanne AM, Kolho KL, Alfthan H, Ristimäki A, Mustonen H, Färkkilä M. Rapid faecal tests for detecting disease activity in colonic inflammatory bowel disease. *Eur J Clin Invest*. 2016;46(10):825–32.
5. Klimeczak K, Lykowska-Szuber L, Eder P, Krela-Kazmierczak I, Stawczyk-Eder K, Szymczak A, et al. The diagnostic usefulness of fecal lactoferrin in the assessment of Crohn's disease activity. *Eur J Intern Med*. 2015;26(8):623–7.
6. Lehmann FS, Burri E, Beglinger C. The role and utility of faecal markers in inflammatory bowel disease. *Therap Adv Gastroenterol*. 2015;8(1):23–36.
7. Kane S. Fecal lactoferrin is a sensitive and specific marker in identifying intestinal inflammation. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(6):1309–14.
8. Henriksen M, Jahnsen J, Lygren I, Stray N, Sauar J, Vatn MH, et al. C-reactive protein: A predictive factor and marker of inflammation in inflammatory bowel disease. Results from a prospective population-based study. *Gut*. 2008;57(11):1518–23.
9. Gisbert JP, McNicholl AG, Gomollon F. Questions and answers on the role of fecal lactoferrin as a biological marker in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15(11):1746–54.
10. Purnamaningsih S. Marker inflammatory bowel disease. *Bali Med J*. 2018;7(2):491–9.
11. Abraham BP. Fecal lactoferrin testing. *Gastroenterol Hepatol*. 2018;14(12):713–6.
12. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. C-reactive protein as a marker for inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2004;10(5):661–5.
13. Holtman GA, Leeuwen Y, Rheenen PF, Kollen BJ, Escher JC, Kindermann A, et al. Evaluation of point-of-care test calprotectin and lactoferrin for inflammatory bowel disease among children with chronic gastrointestinal symptoms. *Fam Pract*. 2017;34(4):400–6.
14. Borkowska A, Liberek A, Łuczak G, Jankowska A, Plata-Nazar K, Korzon M, et al. Fecal lactoferrin, a marker of intestinal inflammation in children

- with inflammatory bowel disease. *Acta Biochim Pol.* 2015;62(3):541–5.
15. Chang MH, Chou JW, Chen SM, Tsai MC, Sun YS, Lin CC, et al. Faecal calprotectin as a novel biomarker for differentiating between inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome. *Mol Med Rep.* 2014;10(1):522–6.
  16. Bar-Gil Shitrit A, Koslowsky B, Livovsky DM, Shitrit D, Paz K, Adar T, et al. A prospective study of fecal calprotectin and lactoferrin as predictors of small bowel Crohn's disease in patients undergoing capsule endoscopy. *Scand J Gastroenterol.* 2017;52(3):328–33.
  17. Buderus S, Boone JH, Lentze MJ. Fecal Lactoferrin: Reliable Biomarker for Intestinal Inflammation in Pediatric IBD. *Gastroenterol Res Pract.* 2015;2015.
  18. Langhorst J, Elsenbruch S, Koelzer J, Rueffer A, Michalsen A, Dobos GJ. Noninvasive markers in the assessment of intestinal inflammation in inflammatory bowel diseases: Performance of fecal lactoferrin, calprotectin, and PMN-elastase, CRP, and clinical indices. *Am J Gastroenterol.* 2008;103(1):162–9.
  19. Rubio MG, Mensah KA, Gray JM, Nguyen VQ, Nakat S, Grider D et al. Fecal lactoferrin accurately reflects mucosal inflammation in inflammatory bowel disease. 2019;5330(5):54–63.
  20. Kato J, Hiraoka S, Nakarai A, Ichinose M. Noninvasive evaluation of mucosal healing in inflammatory bowel diseases. *Clin J Gastroenterol.* 2013;6(1):1–7.
  21. Langhorst J, Boone J, Lauche R, Rueffer A, Dobos G. Fecal lactoferrin, calprotectin, pmn-elastase, crp and white blood cell count as an indicator for mucosal healing and clinical course of disease in patients with mild to moderate ulcerative colitis: post hoc analysis of a prospective clinical trial. *J Crohn's Colitis.* 2016;10(7):786–94.
  22. Wright EK, Kamm MA, De Cruz P, Hamilton AL, Ritchie KJ, Keenan JI, et al. Comparison of fecal inflammatory markers in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2016;22(5):1086–94.
  23. Yamamoto T, Shiraki M, Bamba T, Umegae S, Matsumoto K. Fecal calprotectin and lactoferrin as predictors of relapse in patients with quiescent ulcerative colitis during maintenance therapy. *Int J Colorectal Dis.* 2014;29(4):485–91.
  24. Chang S, Malter L, Hudesman D. Disease monitoring in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2015;21(40):11246–59.
  25. Marzony I, Yani FF, Ilmu D, Anak K, Marzony I, Yani FF. Uji Diagnostik. 2016;17(5):391–5.
  26. Sipponen T. Diagnostics and Prognostics of Inflammatory Bowel Disease with Fecal Neutrophil-Derived Biomarkers Calprotectin and Lactoferrin. *Dig Dis.* 2013;31(3–4):336–44.

