

Efektivitas Pemberian Nutrisi Enteral Eksklusif terhadap Induksi Remisi Penyakit Crohn

Muzal Kadim, Jennie Dianita Sutantio

Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia Rumah Sakit Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Latar belakang. Pemberian nutrisi enteral eksklusif (NEE) direkomendasikan sebagai terapi lini pertama induksi remisi penyakit Chron pada anak. Namun, terdapat perbedaan aplikasi terapi di berbagai negara, termasuk Indonesia.

Tujuan. Mengetahui efektivitas terapi NEE dibanding kortikosteroid untuk induksi remisi penyakit Crohn pada anak.

Metode. Pencarian artikel dilakukan melalui basis data *PubMed* dan *Cochrane* dengan kata kunci yang sesuai. Seleksi dilakukan sesuai kriteria inklusi dan eksklusi. Telaah kritis dilakukan dengan evaluasi *validity*, *importance*, dan *applicability*.

Hasil. Dua artikel berupa studi meta-analisis dan uji klinis acak terkontrol didapatkan dari hasil pencarian. Meta-analisis terhadap 3 studi menunjukkan tidak ada perbedaan bermakna kedua terapi terhadap induksi remisi (OR 1,31, IK 95% 0,68-2,53). Uji klinis acak terkontrol juga menunjukkan hal yang serupa (NEE 100% vs kortikosteroid 83%), tetapi didapatkan penyembuhan mukosa yang bermakna pada kelompok NEE (89%) dibanding kortikosteroid (17%).

Kesimpulan. Pemberian NEE sama efektif dengan kortikosteroid untuk induksi remisi penyakit *Crohn* pada anak. Namun, pemberian NEE perlu direkomendasikan karena efek penyembuhan mukosa yang lebih baik. **Sari Pediatri** 2019;21(1):57-65

Kata kunci: NEE, kortikosteroid, penyakit Chron, induksi remisi.

Effectivity of Exclusive Enteral Nutrition for Induction of Remission in Chron's Disease

Muzal Kadim, Jennie Dianita Sutantio

Background. Exclusive enteral nutrition (EEN) is recommended as first-line therapy for induction of remission in pediatric Crohn's disease. However, there is difference in therapeutic application throughout the world, including Indonesia.

Aim. To evaluate the effectivity of EEN compared to corticosteroid for induction of remission in pediatric Crohn's disease.

Methods. The literature search was conducted through PubMed and Cochrane with relevant keywords. A selection was done using inclusion and exclusion criteria. The selected studies were critically appraised for its validity, importance, and applicability.

Results. Two articles, a meta-analysis and randomized controlled trial, were found during a literature search. The meta-analysis included 3 studies and showed no statistical difference between those therapies for induction of remission (OR 1,31, 95% CI 0,68-2,53). The randomized controlled trial also showed similar result (EEN 100% vs corticosteroid 83%), however, patients with EEN showed higher rate of mucosal healing (89%) compared to corticosteroid (17%).

Conclusion. Both EEN and corticosteroid are effective for induction of remission in pediatric Crohn's disease. However, EEN need to be recommended due to better mucosal healing effect. **Sari Pediatri** 2019;21(1):57-65

Keywords: EEN, corticosteroid, Crohn's disease, induction of remission

Alamat korespondensi: Muzal Kadim. Divisi Gastrohepatologi. Departemen IKA FKUI RSCM Jalan Salemba Raya no.6, Jakarta. Email: muzalk@yahoo.com

Penyakit Crohn merupakan penyakit inflamasi kronik saluran cerna dengan beban penyakit yang meningkat pada populasi anak. Sekitar 20%-30% pasien dewasa dengan penyakit Crohn didiagnosis sebelum usia 20 tahun dan insidens pada anak di dunia naik hingga 2,5-11,4 per 100.000 jiwa.^{1,2} Studi kohort selama dua dekade di Singapura menunjukkan peningkatan insidens dari 0,03 menjadi 2,1 per 100.000 jiwa.³ Proses inflamasi pada anak juga cenderung lebih luas, agresif, dan berakhir dengan komplikasi tumbuh-kembang. Pasien seringkali memerlukan penggunaan imunomodulator dan tindakan reseksi usus lebih dini.¹

Tata laksana induksi remisi penyakit Crohn adalah dengan pemberian nutrisi enteral eksklusif (NEE) atau kortikosteroid. Pada pasien dewasa, kortikosteroid dilaporkan lebih superior dibanding NEE untuk induksi remisi.⁴ Efektivitas penggunaan NEE pada anak banyak dilaporkan, tetapi rekomendasi masih bervariasi di antara para ahli.⁵ *European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition* (ESPGHAN) merekomendasikan penggunaan NEE sebagai terapi lini pertama induksi remisi karena efektif dan efek samping jangka panjang steroid terhadap pertumbuhan yang signifikan.¹ Namun, para ahli di Amerika Utara cenderung memilih kortikosteroid sebagai terapi induksi remisi dibanding NEE.⁶ Laporan kasus berbasis bukti ini bertujuan untuk mengetahui efektivitas terapi NEE dibanding kortikosteroid untuk induksi remisi penyakit Crohn pada anak.

Ilustrasi kasus

Anak lelaki berusia 13 tahun, berat badan 23 kg datang ke Instalasi Gawat Darurat (IGD) dengan keluhan buang air besar (BAB) berdarah berulang sejak empat tahun sebelum masuk rumah sakit (SMRS). Pasien mengalami nyeri perut berulang di daerah pusar dan perut kiri bawah dan penurunan berat badan 4 kg selama sakit. Keluhan demam, mual muntah, dan diare disangkal. Pasien sempat didiagnosis

sebagai infeksi usus berulang hingga usus buntu, dan mendapat terapi antibiotik dan appendektomi, tetapi keluhan tidak perbaikan. Pasien lalu dilakukan esofagogastroduodenoskopi (EGD) dan ditemukan polip berdiameter 5 mm di oesophageal junction yang rapuh dan mudah berdarah. Pasien dirujuk untuk tindakan polipektomi.

Pemeriksaan fisis menunjukkan konjungtiva pucat, nyeri tekan dan lepas regio umbilikal. Pada colok dubur didapatkan tonus sfingter ani kuat, tidak teraba massa, dan terdapat bercak darah segar bercampur tinja. Antropometri pasien menurut kurva CDC 2000 sesuai status gizi baik dan perawakan sangat pendek. Hasil pemeriksaan laboratorium menunjukkan anemia hipokromik mikrositik, biakan feses tumbuh *E. coli* non patogen, dan pada biakan feses parasit tidak ditemukan patogen. Hasil biopsi jaringan esofagus menunjukkan polip juvenilis dengan ulserasi luas. Pada kolonoskopi tampak mukosa anorektal erosi, rapuh, serta mudah berdarah, dan ulkus multipel pada rektosigmoid, kolon transversum hingga desenden. Hasil biopsi jaringan rektum sesuai dengan ulserasi pada penyakit Crohn.

Pasien didiagnosis penyakit Crohn dengan skor *Pediatric Crohn's Disease Activity Index* (PCDAI) 37,5 dan mendapat metilprednisolon 1 mg/kg/hari intravena selama 7 hari, diikuti dengan sediaan oral dengan dosis yang sama selama 7 hari. Tata laksana nutrisi mencakup pemberian makan biasa dengan total kalori sesuai *recommended dietary allowance* (RDA), yaitu 2300 kkal. Selama pemberian metilprednisolon kesan BAB darah dan nyeri perut perbaikan. Pasien lalu rawat jalan dengan *tapering off* metilprednisolon selama 2 minggu berikutnya.

Pertanyaan klinis

Berdasarkan ilustrasi kasus di atas, muncul pertanyaan klinis sebagai berikut: Pada pasien anak dengan penyakit Crohn yang baru terdiagnosis, apakah pemberian NEE lebih efektif dibandingkan kortikosteroid untuk induksi remisi?

Tabel 1. PICO

Populasi (P)	Intervensi (I)	Pembanding (C)	Hasil (O)
Pasien anak yang baru terdiagnosis penyakit Crohn	Nutrisi enteral ekstensif	Kortikosteroid	Induksi remisi

Metode pencarian literatur

Pertanyaan klinis di atas dijawab dengan pencarian literatur melalui Pubmed, dan Cochrane pada bulan Januari 2019 dengan kata kunci “*children*” AND “*Crohn’s disease*” AND “*exclusive enteral nutrition*” AND “*corticosteroid*” (Tabel 2). Setelah artikel didapatkan, dilakukan seleksi dengan kriteria inklusi, yaitu artikel dalam bahasa Inggris, publikasi kurang dari lima tahun, uji klinis, telaah sistematik atau meta-analisis, serta kriteria eksklusi, yaitu artikel ganda dan tanpa *full text* (Gambar 1). Setelah melalui proses seleksi, dua buah artikel tersedia dan ditelaah dengan memperhatikan validitas, kepentingan, dan penerapan pada pasien (Tabel 3). Daftar tilik diperoleh dari <https://www.cebm.net/2014/06/critical-appraisal/>.

Hasil penelusuran literatur

Dua buah artikel yang relevan terhadap pertanyaan klinis ditemukan setelah penelusuran literatur (Tabel 3). Penelitian pertama merupakan telaah sistematis dan meta-analisis oleh Swaminath dkk. terhadap 2 uji klinis acak dan 7 studi kohort yang dipublikasi pada tahun 1987-2015 (*level of evidence 2a*) dan membandingkan

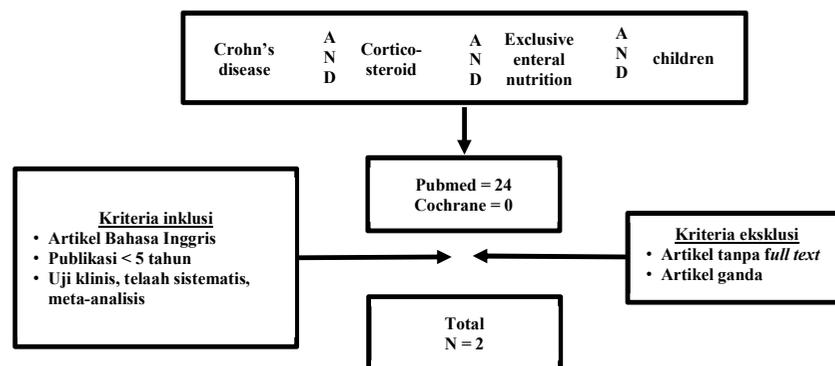
terapi NEE dengan kortikosteroid terhadap induksi remisi penyakit Crohn pada anak.⁷

Penelusuran artikel dilakukan melalui berbagai *database* dengan kriteria inklusi studi pada pasien Crohn baru atau relaps di bawah 18 tahun yang membandingkan minimal 2 lengan, yaitu yang diberi diet NEE, baik formula polimerik, semi-elemental, atau elemental dengan rute apa pun, dan yang diberi kortikosteroid. Luaran yang dinilai mencakup indeks aktivitas penyakit yang dinilai menggunakan *Lloyd-Still Index* (LSI) atau PCDAI. Untuk menurunkan bias akibat pencampuran studi klinis dan observasional, peneliti melakukan analisis sensitivitas, yaitu eksklusi studi dengan *convenient sampling*, dan seleksi hasil untuk meningkatkan heterogeneitas meta-analisis. Namun, pada tahap kedua tidak didapatkan efek heterogen pada tiap studi yang terkumpul, sehingga peneliti memutuskan untuk mencampur hasil penelitian yang ada. Analisis statistik yang digunakan adalah *fixed effect model*.

Sembilan studi memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi, tetapi hanya 3 studi menggunakan pasien baru sebagai subyek, yaitu uji klinis acak terbuka oleh Borelli dkk pada tahun 2006, studi kohort restrospektif oleh Lambert dkk tahun 2012, dan studi kohort prospektif oleh Levine dkk tahun 2014.⁸⁻¹⁰

Tabel 2. Strategi pencarian yang dilakukan melalui Pubmed dan Cochrane

Portal pencarian	Kata kunci	Artikel yang didapat
Pubmed	“ <i>crohn’s disease</i> ” AND “ <i>corticosteroid</i> ” AND “ <i>exclusive enteral nutrition</i> ” AND “ <i>children</i> ”[MeSH Terms]	24
Cochrane	(<i>children OR pediatric</i>) AND “ <i>crohn’s disease</i> ” AND <i>corticosteroid</i> AND “ <i>exclusive enteral nutrition</i> ”	0



Gambar 1. Diagram alur pemilihan literatur

1. Uji klinis acak terbuka oleh Borelli dkk⁸ melibatkan pasien anak dengan indeks aktivitas penyakit sedang-berat yang dibagi menjadi 2 kelompok, yaitu diet polimerik (Modulen[®]) selama 10 minggu, dan metilprednisolon oral, serta kedua kelompok tidak dalam terapi penyakit Crohn lain. Formula Modulen[®] diberikan secara bertahap hingga mencapai 120-130% kalori melalui oral/enteral. Metilprednisolon diberikan dengan dosis 1,6 mg/kgBB/hari selama 4 minggu dan diturunkan bertahap selama 6 minggu hingga mencapai 5-10 mg/hari. Luaran primer mencakup remisi klinis (PCDAI \leq 10) dan penyembuhan mukosa (penurunan \geq 50% skor *Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity*) yang dinilai per-endoskopi pada awal dan akhir pengobatan. Sebanyak 37 pasien terkumpul dan dibagi menjadi 2 grup, yaitu 19 pasien mendapat formula polimerik, dan 18 mendapat kortikosteroid. Pada minggu ke-10, analisis *intention-to-treat* menunjukkan bahwa proporsi remisi antara kelompok NEE dan kortikosteroid tidak berbeda bermakna (79% vs 67%, $p=0,4$). Namun, penyembuhan mukosa lebih bermakna pada kelompok NEE (74% vs 33%, $p<0,05$).
2. Studi kohort retrospektif oleh Lambert dkk⁹ membandingkan luaran pasien penyakit Crohn anak yang mendapat diet polimerik (Osmolite[®]) selama 6-8 minggu dan kortikosteroid oral (jenis dan dosis tidak disebutkan), yang diikuti selama 5 tahun. Remisi dinilai dengan skor PCDAI <15 . Studi ini melibatkan 31 (54%) pasien dengan NEE dan 26 (46%) pasien dengan kortikosteroid. Proporsi remisi pada kelompok NEE adalah 26 dari 31 pasien (84%), sedikit lebih rendah dibandingkan proporsi remisi pada kelompok kortikosteroid, yaitu 23 dari 26 pasien (88%). Namun, pemantauan selama 6 bulan berikutnya menunjukkan skor PCDAI yang lebih rendah pada kelompok NEE ($p=0,02$). Peningkatan tinggi badan selama 24 bulan juga lebih besar pada kelompok NEE ($p=0,01$).
3. Studi kohort prospektif oleh Levine dkk¹⁰ merupakan bagian dari studi *growth relapse and outcomes with therapy in Crohn disease* (GROWTH CD) oleh ESPGHAN yang menilai luaran klinis dan inflamasi terkait remisi induksi awal setelah pemberian NEE dengan formula polimerik apa pun selama 6-8 minggu, kortikosteroid (dosis ekuivalen

prednisone 1-2 mg/kgBB/hari) selama 12 minggu, golongan aminosalisilat (5-ASA) (mesalamine 50-75 mg/kgBB/kari). Luaran primer pada studi ini adalah remisi penyakit dengan CRP normal ($<0,5$ mg/dL) tanpa steroid pada minggu ke-12. Remisi ditandai oleh skor PCDAI <10 atau $<7,5$ (tanpa penilaian tinggi badan). Luaran sekunder dinilai dari skor PCDAI, CRP, *fecal calprotectin* dan remisi tanpa steroid pada minggu ke-8 dan 12. Studi tersebut melibatkan 114 pasien dengan kortikosteroid, 43 pasien dengan NEE, 29 pasien dengan 5-ASA, dan 15 pasien dengan kombinasi 5-ASA dan NEE. Pasien dengan derajat berat cenderung mendapat terapi steroid dibandingkan dengan NEE maupun 5-ASA. Pada minggu ke-12, analisis univariat menunjukkan bahwa keempat kelompok tidak menunjukkan perbedaan bermakna dalam luaran primer. Namun, proporsi induksi remisi menurut skor PCDAI lebih tinggi pada pasien NEE dibandingkan kelompok steroid dan 5-ASA (71% vs 45% vs 55%, $p=0,0006$).

Hasil meta-analisis oleh Swaminath dkk⁷ yang menggabungkan ketiga studi tersebut menunjukkan bahwa tidak didapatkan perbedaan bermakna dalam induksi remisi pasien yang mendapat NEE dibandingkan kortikosteroid (OR 1,31, IK 95% 0,68-2,53). Heterogeneitas pada ketiga studi tersebut rendah ($I^2=0$).

Penelitian kedua adalah uji klinis acak terkontrol oleh Pigneur dkk yang dipublikasi pada bulan Desember 2018 (*level of evidence 1b*).¹² Uji klinis ini bertujuan untuk melihat penyembuhan mukosa usus pada pasien penyakit Crohn baru yang mendapat terapi induksi kortikosteroid atau NEE. Anak berusia 6-17 tahun yang baru didiagnosis penyakit Crohn dengan aktivitas penyakit diukur menurut Harvey Bradshaw *Index* (HBI) >5 dimasukkan dalam kriteria inklusi. Pasien dengan terapi antibiotik, steroid, agen biologis, imunosupresan dalam 4 minggu sebelum inklusi, pasien dengan kelainan lokal di mulut dan perianal, serta pasien yang berpotensi dilakukan pembedahan dieksklusi dari studi.

Pasien diacak ke dalam dua kelompok, yaitu kelompok kortikosteroid dan NEE. Pasien dalam kelompok NEE mendapat formula polimerik (Modulen IBD[®]) selama 8 minggu dengan total kalori harian berkisar 120% untuk memenuhi kebutuhan harian dan tumbuh kejar. Pasien dalam kelompok kortikosteroid

mendapat prednison (Cortancyl®) dalam dosis 1 mg/kgBB/hari selama 4 minggu, lalu diturunkan perlahan selama 3 bulan. Luaran primer yang dilihat adalah penyembuhan mukosa yang dinilai dengan *Crohn Disease Endoscopic Index of Severity* (CDEIS) <3 atau turun >70% pada saat endoskopi minggu ke-8 dibandingkan dengan saat awal terapi. Seluruh pemeriksaan endoskopi dilakukan oleh ahli yang sama yang tidak mengetahui kelompok terapi. Sementara itu, luaran sekunder yang dinilai adalah remisi klinis yang dinilai dari HBI <5 dan remisi biologis yang dinilai dari parameter inflamasi mukosa dan sistemik). Sediaan mukosa usus pada biopsi ileum terminal dan kolon sigmoid digunakan untuk ekstraksi *ribonucleic acid* (RNA). Sediaan RNA ditranskripsi dan dinilai ekspresi gen dari sitokin pro-inflamasi, seperti *interferon* (IFN) γ , *interleukin* (IL)-6, IL-10, IL-12, IL-17A, IL-17F, dan IL-23. Peneliti juga melakukan pemeriksaan feses pasien sebelum, selama, dan 3, 6, 12 bulan setelah terapi induksi selesai untuk menilai mikrobiota intestinal yang dominan.

Sebanyak 19 pasien dengan median usia 12,3 tahun (7,5-15,8 tahun) sebagai subyek penelitian. Namun, 4 pasien dari kelompok NEE tidak dilakukan endoskopi ulang karena tidak ada keluhan. Hasil analisis *intention-to-treat* tidak menunjukkan perbedaan bermakna pada penyembuhan mukosa kedua kelompok (besar sampel kecil). Namun, analisis per protokol terhadap hasil endoskopi pada minggu ke-8 menunjukkan bermakna penyembuhan mukosa pada kelompok kortikosteroid dan NEE (17% vs 89%, $p < 0,005$). Namun, kedua kelompok menunjukkan remisi klinis pada minggu ke-8 dengan penurunan HBI $0,1 \pm 0,4$ (NEE) vs HBI $1,8 \pm 2,2$ (kortikosteroid), kecuali satu pasien pada kelompok kortikosteroid. Kadar CRP dan LED pada kedua kelompok juga menurun bermakna tanpa perbedaan yang signifikan.

Pembahasan

Penyakit *Crohn* merupakan penyakit inflamasi transmural saluran cerna kronik yang kerap mengalami periode remisi dan relaps berulang. Manifestasi pada anak dilaporkan meningkatkan morbiditas berupa perawatan lama di rumah sakit, pembedahan berulang, gangguan pertumbuhan dan pubertas, malnutrisi, hingga kualitas hidup yang buruk.² Oleh karena itu, penanganan medis jangka panjang penting diterapkan.¹³

Kortikosteroid merupakan salah satu regimen induksi yang cukup sering digunakan di Amerika Serikat.⁷ Penggunaan kortikosteroid makin luas direkomendasikan setelah publikasi meta-analisis tahun 2007 oleh Zachos dkk¹⁴ di *Cochrane* mengenai efektivitas kortikosteroid dalam induksi remisi. Namun, populasi pediatrik rentan mengalami efek jangka panjang kortikosteroid, yaitu gangguan pertumbuhan. Meskipun terdapat variasi efek tergantung dari dosis, lama pemakaian, dan respons tiap individu, supresi adrenal dilaporkan dapat terjadi setelah seminggu terapi dimulai. Kortikosteroid mengganggu sekresi dan aksi hormon pertumbuhan, formasi tulang, dan kolagen.¹ Oleh karena itu, regimen alternatif, yaitu NEE mulai populer digunakan.

Meta-analisis Swaminath dkk⁷ dan uji klinis anak Pigneur dkk¹² membuktikan tidak ada perbedaan bermakna antara NEE dan kortikosteroid dalam induksi remisi. Swaminath dkk⁷ bahkan menyebutkan durasi remisi lebih panjang pada kelompok NEE. Hal ini sesuai dengan meta-analisis pada pasien *Crohn* anak oleh Dziechciarz dkk.¹⁵ Penggunaan NEE sebagai lini pertama regimen induksi juga dimuat dalam rekomendasi ECCO/ESPGHAN pada tahun 2014. Terapi NEE diberikan selama 6-8 minggu dengan formula polimerik per-oral.¹

Mekanisme kerja NEE dalam induksi remisi masih belum diketahui pasti. Namun, terdapat hipotesis yang menyebutkan peran n-3 *polyunsaturated fatty acid* (PUFA), seperti asam linolenat, prekursor asam eikosapentanoat, dan asam dokoheksanoat terhadap penurunan produksi agen pro-inflamasi, seperti prostaglandin dan leukotriene B₅. Hipotesis lain menyebutkan NEE memperbaiki permeabilitas intestinal, menyediakan mikronutrien esensial, mengubah pola mikrobiota yang berhubungan dengan inflamasi mukosa.⁶

Teori disbiosis pada penyakit *Crohn* mulai populer dewasa ini. Penelitian Pigneur dkk¹² memaparkan perbedaan komposisi mikrobiota yang signifikan pasca-induksi. Densitas *Ruminococcus gnavus*, *Ruminococcus torques*, dan beberapa spesies *Clostridium* meningkat. Kedua spesies *Ruminococcus* tersebut merupakan bakteri mukolitik. Kemampuan mukolitik tersebut mungkin menyebabkan perubahan profil mukosa, meskipun hal ini masih berupa hipotesis. Sementara itu, NEE justru berhubungan dengan penurunan produksi butirir, metabolit esensial yang diproduksi oleh kolon dan berfungsi sebagai sumber energi bagi

epitel kolon, barrier usus, imunomodulator, dan anti-inflamasi.¹²

Keunggulan NEE dibanding kortikosteroid adalah penyembuhan mukosa. Terlepas dari jenis formula yang digunakan, pasien NEE tetap menunjukkan penyembuhan mukosa yang lebih baik.⁶ Borelli dkk⁹ melaporkan bahwa evaluasi endoskopi pada minggu ke-10 terapi menunjukkan perbaikan mukosa pada

74% pasien yang mendapat diet polimerik dibanding 33% pada pasien dengan kortikosteroid ($p < 0.05$). Salah satu hipotesis dari temuan ini adalah mekanisme *down-regulation* sitokin pro-inflamasi dan peningkatan sitokin anti-inflamasi, seperti *transforming growth factor* (TGF) $\beta 1$.¹⁸ Uji klinis Pigneur dkk juga memaparkan penurunan drastis dari IFN γ dan IL-17, meskipun secara statistik kurang bermakna.¹²

Tabel 3. Rangkuman studi

Parameter	Swaminath dkk ⁷ <i>Level of evidence: 2a</i>	Pigneur dkk ¹² <i>Level of evidence: 1b</i>
Desain	Telaah sistematis dan meta-analisis	Uji klinis acak terkontrol terbuka
Periode	Pencarian pada September 2016	November 2005-April 2008
Lokasi	Eropa, Sydney	Perancis
Tujuan	Mengetahui perbandingan NEE dengan kortikosteroid terhadap induksi remisi, lama remisi, penyembuhan mukosa, dan penanda biologis pasien penyakit Crohn anak	Mengetahui perbandingan NEE dengan kortikosteroid terhadap penyembuhan mukosa usus, induksi remisi, penanda biologis, dan komposisi mikrobiota pasien penyakit Crohn anak
Kriteria inklusi	<ul style="list-style-type: none"> Tipe studi: uji klinis acak dan studi kohort Tipe partisipan: pasien berusia <18 tahun, kasus baru atau relaps Tipe intervensi: NEE (formula polimerik, semi-elemental, dan elemental), atau non-diet (kortikosteroid, anti-TNF) Tipe luaran: induksi remisi (skor LSI atau PC-DAI) dalam persentase sesuai Batasan tiap studi 	<p>Anak usia 6-17 tahun yang baru terdiagnosis penyakit Crohn dengan aktivitas penyakit HBI > 5. Pasien tidak mengonsumsi antibiotik, kortikosteroid, agen biologis atau imunosupresan dalam 4 minggu sebelum inklusi, tidak ada kelainan oral atau perianal lokal, tidak berpotensi dilakukan pembedahan. Pengasuh setuju untuk berpartisipasi dan menunjukkan kepatuhan yang baik</p>
Partisipan	2 uji klinis acak, 4 studi kohort retrospektif, 3 uji kohort prospektif dengan total partisipan 601 subyek. Sebanyak 3 studi melibatkan kasus baru (295 subyek), 4 studi melibatkan kasus relaps (169 subyek), 2 studi melibatkan kasus baru dan relaps (137 subyek)	<p>19 subyek masuk dalam kriteria inklusi, dan dirandomisasi menjadi 2 kelompok:</p> <ul style="list-style-type: none"> Kelompok NEE: 13 subyek Kelompok kortikosteroid: 6 subyek
Intervensi	<ul style="list-style-type: none"> 6 studi membandingkan kelompok NEE dengan kortikosteroid (295 pasien) 1 studi membandingkan NEE vs kortikosteroid vs mesalamin vs NEE+mesalamin (201 subyek) 1 studi membandingkan sulfasalazine +NEE vs NEE vs kortikosteroid vs sulfasalazine (15 subyek) 1 studi membandingkan NEE vs nutrisi enteral parsial vs anti-TNF (90 pasien) 	<ul style="list-style-type: none"> Kelompok NEE: formula polimerik (Modulen IBD[®]) selama 8 minggu dengan total kalori harian berkisar 120% Kelompok kortikosteroid: prednison (Cortancyl[®]) dalam dosis 1 mg/kgBB/hari selama 4 minggu, lalu diturunkan perlahan selama 3 bulan
Luaran	<ul style="list-style-type: none"> Luaran primer: pasien yang mengalami remisi induksi (pasien baru, relaps, dan keduanya) Luaran sekunder: perbandingan lama remisi, jenis formula, penyembuhan mukosa, dan perbaikan CRP pada kedua kelompok 	<ul style="list-style-type: none"> Luaran primer: penyembuhan mukosa (CDEIS <3 atau turun 70%) Luaran sekunder: remisi klinis (HBI <5), biologis (kadar CRP, LED, profil sitokin), dan komposisi mikrobiota
Bias	<ul style="list-style-type: none"> Bias pengukuran: variasi batasan luaran Bias publikasi: hanya menyertakan <i>full text</i> 	<ul style="list-style-type: none"> Bias pengukuran: tidak ada penyamaran, pengukuran luaran subyektif Bias <i>follow-up</i> Bias publikasi

Tantangan yang perlu diperhatikan dalam terapi NEE pada pasien *Crohn* adalah kepatuhan. Pemberian NEE melalui per oral lebih dipilih, tetapi pada pemberian formula elemental, kepatuhan pasien lebih rendah dan pemberian diet enteral via selang nasogastrik perlu dipertimbangkan.¹⁵

Telaah sistematis dan meta-analisis oleh Swaminath dkk. secara umum cukup sah, penting, dan dapat

diterapkan. Bias pengukuran akibat perbedaan batasan remisi secara klinis tidak bermakna karena memiliki rentang yang kecil, yaitu PCDAI 10-15.⁷ Di sisi lain, studi oleh Pigneur dkk. secara klinis memiliki luaran primer yang bermakna, tetapi tidak secara statistik karena besar sampel dalam studi terlalu kecil. Angka *loss to follow-up* juga tinggi (>20%), sehingga kekuatan penelitian semakin kecil. Hal lain yang perlu

Tabel 4. Telaah kritis (1)

Artikel	Swaminath dkk ⁷
Desain penelitian	telaah sistematis dan meta-analisis
<i>Level of evidence</i>	2a
PICO	
P	pasien anak yang baru terdiagnosis penyakit Crohn
I	nutrisi enteral ekstensif
C	kortikosteroid
O	induksi remisi
<i>Validity</i>	<p><u>PICO</u></p> <p>Pertanyaan klinis tergambar pada abstrak dan akhir paragraf pendahuluan, yaitu penggunaan nutrisi enteral ekstensif dibandingkan kortikosteroid pada pasien penyakit Crohn anak terhadap luaran induksi remisi</p> <p><u>Missed relevant studies</u></p> <p>Penelusuran dilakukan melalui <i>database</i> MEDLINE, EMBASE, <i>Web of Science</i>, <i>Cochrane Library</i>, <i>Open Grey</i>, <i>Grey Literature Report</i>, <i>Clinicaltrials.gov</i> dan <i>WHO Clinical Trials Registry Platform</i>, <i>hand-searching</i> dan menghubungi peneliti terkait untuk data tambahan dengan kata kunci "<i>Crohn's disease</i>", "<i>enteral nutrition</i>". Peneliti menyebutkan abstrak Dan <i>full text</i> yang didapat, artikel yang dieksklusi dan alasannya.</p> <p><u>Kriteria inklusi</u></p> <p>Semua uji klinis dan observasional dengan minimal 2 pembanding (NEE dan kortikosteroid), pasien berusia <18 tahun yang baru didiagnosis atau kasus relaps, jenis NEE mencakup formula polimerik, semi-elemental, dan elemental. Pasien tidak boleh mendapat terapi lain selain steroid atau NEE. Seleksi studi dilakukan oleh 3 orang.</p> <p><u>Validitas dari studi yang dipilih</u></p> <p>Pada bagian metodologi disebutkan kemungkinan bias yang terjadi pada jenis studi yang berbeda dan analisis kualitas yang dilakukan. Hasil tiap studi disajikan dalam tabel.</p> <p><u>Hasil serupa antar studi</u></p> <p>Hasil penelitian homogen</p> <p>Kesimpulan: sah</p>
<i>Importance</i>	<p>Luaran induksi remisi pada pasien baru penyakit Crohn anak</p> <p><i>Odds ratio</i> 1,31 (IK 95% 0,68-2,53)</p> <p>Studi homogen (Chi²0,97, df = 2 (p=0,61), I²=0%)</p> <p>Kesimpulan: tidak ada perbedaan bermakna antara 2 kelompok terhadap luaran</p>
<i>Applicability</i>	<p>Apakah sama dengan kondisi pasien? Ya</p> <p>Apakah intervensi bisa dilakukan di tempat saya bekerja? Ya</p> <p>Apakah keuntungan lebih besar dibandingkan kerugian? Ya</p> <p>Kesimpulan: dapat diterapkan</p>

Tabel 4. Telaah kritis (2)

Artikel	Pigneur dkk ¹²
Desain penelitian	Uji klinis acak terkontrol
Level of evidence	1b
PICO	
P	pasien anak yang baru terdiagnosis penyakit <i>Crohn</i>
I	nutrisi enteral ekstensif
C	kortikosteroid
O	induksi remisi
Validity	<p><u>Randomisasi</u> Randomisasi dilakukan dengan perbandingan alokasi steroid:NEE=1:2, tidak dilakukan penyamaran</p> <p><u>Karakteristik subyek</u> Tidak ada perbedaan signifikan terhadap usia, umur, skor HBI, pemeriksaan laboratorium dan CDEIS pada kedua kelompok</p> <p><u>Perlakuan</u> Kedua kelompok diperlakukan sama selain intervensi yang diberikan.</p> <p><u>Analisis</u> Analisis <i>intention-to-treat</i> dan per protokol karena <i>loss to follow up</i> >20%</p> <p><u>Penyamaran</u> Terbuka</p> <p>Kesimpulan: sah</p>
Importance	<p>Luaran induksi remisi (klinis) RR = 0 (RR<1, terapi NEE bersifat protektif) CER = 1/6 EER = 0 RRR = 1 ARR = 1/6 NNT = 6 (diperlukan 6 pasien yang mendapat terapi NEE untuk memperoleh tambahan 1 remisi) Kesimpulan: Terapi NEE bersifat protektif, diperlukan 6 pasien yang mendapat terapi NEE untuk memperoleh tambahan 1 remisi</p>
Applicability	<p>Apakah sama dengan kondisi pasien? Ya Apakah intervensi bisa dilakukan di tempat saya bekerja? Ya Apakah keuntungan lebih besar dibandingkan kerugian? Ya Kesimpulan: dapat diterapkan</p>

diperhatikan adalah studi oleh Pigneur dkk. dibiayai oleh perusahaan komersial, sehingga dapat terjadi bias publikasi.¹²

Kesimpulan

Pemberian NEE sama efektif dengan kortikosteroid untuk induksi remisi kasus baru penyakit *Crohn* pada anak. Namun, pemberian NEE sebagai terapi awal perlu dipertimbangkan mengingat efek penyembuhan mukosa yang lebih dan efek samping jangka panjang terhadap pertumbuhan tidak ada.

Saran

Penelitian lebih lanjut berupa uji klinis acak terkontrol dengan jumlah sampel yang lebih banyak atau studi telaah sistematis dengan meta-analisis terhadap uji klinis acak terkontrol diperlukan untuk menilai efek penyembuhan mukosa, anti-inflamasi, dan perubahan mikrobiota pada NEE dibanding kortikosteroid.

Daftar pustaka

1. Ruemmele FM, Veres G, Kolho KL, dkk. Consensus

- guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease. *J Chrons Colitis* 2014;8:1179-207.
2. Grossman AB. Pediatric Crohn's disease. 2018 Oktober 23 [diakses tanggal 15 Januari 2019]. Didapat dari: <https://emedicine.medscape.com/article/928288-overview#a1>.
 3. Ong C, Aw MM, Liwanag MJ, dkk. Rapid rise in the incidence and clinical characteristics of pediatric inflammatory bowel disease in a South-East Asian cohort in Singapore:1994-2015. *J Dig Dis* 2018;19:395-403.
 4. Pigneur B, Seksik P, Viola S, dkk. Natural history of Crohn's disease: comparison between childhood- and adult-onset disease. *Inflamm Bowel Dis* 2010;16:953-61.
 5. Connors J, Basseri S, Grant A, dkk. Exclusive enteral nutrition therapy in paediatric Crohn's disease results in long-term avoidance of corticosteroids: results of a propensity-score matched cohort analysis. *J Crohns Colitis* 2017;11:1063-70.
 6. Critch J, Day AS, Otley A, dkk. Use of enteral nutrition for the control of intestinal inflammation in pediatric Crohn disease. *JPGN* 2012;54:298-305.
 7. Swaminath A, Feathers A, Ananthkrishnan AN, dkk. Systematic review with meta-analysis: enteral nutrition therapy for the induction of remission in paediatric Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;46:645-56.
 8. Pigneur B, Lepage P, Mondot S, dkk. Mucosal healing and bacterial composition in response to enteral nutrition versus steroid based induction therapy – a randomized prospective clinical trial in children with Crohn's disease. Diakses pada 15 Jan 2019. Didapat dari: <https://academic.oup.com/ecco-jcc/advance-article-abstract/doi/10.1093/ecco-jcc/jjy207/5240301?redirectedFrom=fulltext>.
 9. Borrelli O, Cordischi L, Cirulli M, dkk. Polymeric diet alone versus corticosteroids in the treatment of active pediatric Crohn's disease: a randomized controlled open-label trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:744-53.
 10. Lambert B, Lemberg DA, Leach ST, dkk. Longer-term outcomes of nutritional management of Crohn's disease in children. *Dig Dis Sci* 2012;57:2171-7.
 11. Levine A, Turner D, Gik TP, dkk. Comparison of outcomes parameters for induction of remission in new onset pediatric Crohn's disease: evaluation of the porto IBD group "growth relapse and outcomes with therapy" (GROWTH CD) study. *Inflamm Bowel Dis* 2014;20:278-85.
 12. Pigneur B, Lepage P, Mondot S, dkk. Mucosal healing and bacterial composition in response to enteral nutrition versus steroid based induction therapy – a randomized prospective clinical trial in children with Crohn's disease. Des 2018 [diakses pada 15 Januari 2019]. Didapat dari: <https://academic.oup.com/ecco-jcc/advance-article-abstract/doi/10.1093/ecco-jcc/jjy207/5240301>.
 13. Bousvaros A. Overview of the management of Crohn disease in children and adolescents. 2018 Okt [diakses pada 15 Januari 2019]. Didapat dari: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-management-of-crohn-disease-in-children-and-adolescents?source=history_widget.
 14. Zachos M, Tondeur M, Griffiths AM. Enteral nutritional therapy for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;1:CD000542.
 15. Dziechciarz P1, Horvath A, Shamir R, dkk. Meta-analysis: enteral nutrition in active Crohn's disease in children. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:795-806.