



REPUBLIK INDONESIA
KEMENTERIAN HUKUM DAN HAK ASASI MANUSIA

SURAT PENCATATAN CIPTAAN

Dalam rangka perlindungan ciptaan di bidang ilmu pengetahuan, seni dan sastra berdasarkan Undang-Undang Nomor 28 Tahun 2014 tentang Hak Cipta, dengan ini menerangkan:

Nomor dan tanggal permohonan : EC00201974987, 9 Oktober 2019

Pencipta

Nama : **Dr. dr. Yudianita Kesuma, Sp.A(K), M.Kes., Prof. Dr. dr. Agus Firmansyah, Sp.A(K), . dkk**

Alamat : **Jl. Ismail Marzuki No.240A RT 004 RW 002 Sekip Jaya, Kemuning, Palembang, Sumatera Selatan, 30128**

Kewarganegaraan : **Indonesia**

Pemegang Hak Cipta

Nama : **Universitas Indonesia**

Alamat : **Gedung Pusat Administrasi, Lantai II, Kampus UI Depok, Depok, Jawa Barat, 16424**

Kewarganegaraan : **Indonesia**

Jenis Ciptaan : **Karya Tulis**

Judul Ciptaan : **Kartu Skor Prediksi IBS Pada Remaja Di Komunitas/UKS (Model 1 Dan Di Layanan Kesehatan Primer (Model 2)**

Tanggal dan tempat diumumkan untuk pertama kali di wilayah Indonesia atau di luar wilayah Indonesia : **4 September 2019, di Depok**

Jangka waktu perlindungan : **Berlaku selama 50 (lima puluh) tahun sejak Ciptaan tersebut pertama kali dilakukan Pengumuman.**

Nomor pencatatan : **000157870**

adalah benar berdasarkan keterangan yang diberikan oleh Pemohon.

Surat Pencatatan Hak Cipta atau produk Hak terkait ini sesuai dengan Pasal 72 Undang-Undang Nomor 28 Tahun 2014 tentang Hak Cipta.



a.n. MENTERI HUKUM DAN HAK ASASI MANUSIA
DIREKTUR JENDERAL KEKAYAAN INTELEKTUAL

Dr. Freddy Harris, S.H., LL.M., ACCS.
NIP. 196611181994031001



UNIVERSITAS INDONESIA

**PANDUAN SKOR PREDIKSI *IRRITABLE BOWEL SYNDROME*
PADA REMAJA DENGAN NYERI PERUT BERULANG:**

**Dr. dr. YUDIANITA KESUMA, Sp.A(K), MKes
1406526220**

**PROGRAM STUDI DOKTOR ILMU KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS INDONESIA
JAKARTA
DESEMBER 2018**

ABSTRAK

Nama : Yudianita Kesuma
Program Studi : Doktor Ilmu Kedokteran
Judul : SKOR PREDIKSI *IRRITABLE BOWEL SYNDROME*
PADA REMAJA DENGAN NYERI PERUT
BERULANG.

Irritable Bowel Syndrome (IBS) merupakan penyakit terbanyak pada anak dan remaja pada gangguan saluran cerna fungsional angka prevalensi di Indonesia mencapai 32,2%. Mekanisme patofisiologi belum jelas dan memerlukan pembuktian adanya keterlibatan organik.

Penelitian ini berbasis komunitas dengan pendekatan potong lintang komparatif dua kelompok pada remaja dari 6 SMA di Palembang. Kriteria Roma III digunakan untuk menegaskan diagnosis IBS beserta kuesioner untuk menentukan faktor risiko. Secara *multistage random sampling* dibandingkan 70 subjek IBS dan 70 subjek nonIBS dilakukan pencatatan riwayat medis, pemeriksaan fisis, pemeriksaan parasit dan biomarker tinja. Pemeriksaan tinja segar dengan mikroskop untuk mengetahui infestasi *Blastocystis hominis*. Pemeriksaan kadar alfa-1 antitripsin dan kalprotektin tinja dengan ELISA untuk melihat adanya gangguan integritas mukosa usus.

Terdapat 454 subjek dengan prevalensi IBS 30,2%, dengan faktor risiko utama IBS adalah *dibully*, perempuan, usia 14–16 tahun, riwayat konstipasi, makan tiga jenis kacang, minuman kemasan, dan riwayat diare (kisaran OR 2,86–1,81). Dari 454 subjek, probabilitas remaja mengalami IBS pada umur 14–16 tahun, perempuan, urutan anak ≥ 2 , *dibully*, riwayat konstipasi, makan tiga jenis kacang (kacang tanah / kacang mede / kacang almond), minuman kemasan, dan riwayat diare sebesar 94,34%. Hasil analisis 140 subjek didapatkan probabilitas remaja mengalami IBS bila mempunyai riwayat diare, riwayat konstipasi, infestasi *Blastocystis hominis*, dan inflamasi usus, makan tiga jenis kacang (kacang tanah / kacang mede / kacang almond), minuman kemasan, sebesar 98,60%.

Dari kedua kelompok subjek tersebut didapatkan 2 buah Model. Model 1 merupakan model yang dapat diaplikasikan pada layanan kesehatan primer dengan sensitivitas, spesifisitas sebesar 78,1%, 51,1%, bertujuan sebagai uji tapis terjadinya IBS pada remaja. Model 2 yang diperuntukkan pada layanan kesehatan tersier, dengan sensitivitas, spesifitasnya masing-masing sebesar 74,3%, 86,6%, sebagai tatalaksana pada IBS remaja. Model 1 dan Model 2 mempunyai titik potong ≥ 4 berdasarkan perhitungan probabilitas dan prediksi skornya.

Simpulan: Dari analisis skor prediksi didapatkan Model 1 yang ditujukan sebagai uji tapis IBS pada remaja di komunitas / UKS dan Model 2 sebagai dasar tatalaksana IBS pada remaja di Indonesia dengan sensitivitas dan spesifisitas cukup baik.

Kata kunci: *Blastocystis hominis*, integritas mukosa usus, *irritable bowel syndrome*, kualitas hidup, remaja.

ABSTRACT

Name : Yudianita Kesuma
Study Program : Doctor of Medicine
Title : Score Prediction of Irritable Bowel Syndrome among
Recurrent Abdominal Pain of Adolescents

Irritable Bowel Syndrome (IBS) is a functional gastrointestinal disorder and commonly present in children and adolescences, with prevalence in Indonesia raise to 32,2%. The pathophysiological mechanisms of IBS are unclear, and still be challenged to determine organic disorders.

A community-based survey with comparative cross sectional approach from 6 high schools in Palembang. Subjects were recruited using the multistage random sampling divided into two groups (70 subjects IBS and 70 subjects nonIBS). The Rome III criteria are used to establish a diagnosis of IBS along with a questionnaire to determine risk factors. Analyzed for association with *Blastocystis hominis* infestation, intestinal mucosal integrity. Direct microscopic stool examination to identify single *Blastocystis* infection was performed. Examination of antitrypsin alpha-1 and fecal calprotectin levels by ELISA to determined impaired intestinal mucosal integrity. Of the 454 subjects, the prevalence of IBS was 30.2%. The major risk factors for IBS were bullying, girls, ages 14–16 years, history of constipation, three nuts, beverages, and history of diarrhea (range OR 2.86–1.81).

As 454 subjects with an IBS prevalence of 30.2%, with the main risk factors for IBS being bullied, girls, ages 14-16 years, previous illness of constipation, three nuts, beverages, and previous illness of diarrhea (range OR 2.86–1, 81). Of 454 subjects, the probability of IBS among adolescences were ages 14-16 years, girls, born order children ≥ 2 , bullying, previous illness of constipation, three nuts (peanuts / cashews / almonds), beverages, and previous illness of diarrhea of 94,34%. The results of the analysis of 140 subjects found the probability of IBS among adolescences if had previous illness of diarrhea, previous illness of constipation, *Blastocystis hominis* infestation, and inflammation gut mucosal, three nuts (peanuts / cashews / almonds), beverages, at 98.60%.

There were 2 models. Model 1 is a model that can be applied to primary health services with sensitivity, specificity of 78.1%, 51.1%, aiming as a screening test for the occurrence of IBS in adolescents. Model 2 is intended for tertiary health services, with sensitivity, specificity of 74.3%, 86.6%, respectively, as management of juvenile IBS. Model 1 and Model 2 have a cutoff point ≥ 4 based on the calculation of probability and prediction of the score.

Conclusion: From predictive score analysis, Model 1 is intended as IBS filter test for adolescents in the community / UKS and Model 2 as the basis for managing IBS in adolescents in Indonesia with fairly good sensitivity and specificity.

Keywords. *Blastocystis hominis*, intestinal integrity, irritable bowel syndrome, quality of life, Adolescents.

DAFTAR SINGKATAN

AAT	: Alfa-1 Antitripsin
BGA	: <i>Brain Gut Axis</i>
CDC	: <i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
CGAS	: <i>Clinician's Global Assessment Scale</i>
HIV/AIDS	: <i>Human Immunodeficiency Virus / Acquired Immune Deficiency Syndrome</i>
HRQOL	: <i>Health Related Quality of Life</i>
IBD	: <i>Inflammatory Bowel Disease</i>
IBS	: <i>Irritable Bowel Syndrome</i>
IBS-C	: <i>Irritable Bowel Syndrome Constipation</i>
IBS-D	: <i>Irritable Bowel Syndrome Diarrhea</i>
IBS-M	: <i>Irritable Bowel Syndrome Mixed</i>
IBSQoL	: <i>Irritable bowel Syndrome Quality of Life</i>
NMDA	: <i>N-Methyl-D-Aspartate</i>
PI IBS	: <i>Post Infectious Irritable Bowel Syndrome</i>
QoL	: <i>Quality of Life</i>
RAP	: <i>Recurrent Abdominal Pain</i>
SERT	: <i>Serotonin Reuptake Transporter</i>
SSU-rRNA	: <i>Small Sub Unit Ribosomal RiboNucleic Acid</i>
ST	: <i>Sub Type</i>
UUPA RI	: <i>Undang-Undang Perlindungan Anak Republik Indonesia</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>

RINGKASAN

LATAR BELAKANG

Irritable bowel syndrome (IBS) pada remaja memiliki angka prevalens yang tinggi dan memberikan dampak di bidang ekonomi yang cukup besar, antara lain beban biaya pengobatan dan ketidakhadiran di sekolah. Lebih daripada itu, IBS juga menyebabkan keterbatasan semua aspek kehidupan, kualitas hidup dan gangguan perilaku sehingga penyakit ini harus mendapat perhatian.⁵⁻¹¹ Prevalens IBS pada remaja di Indonesia dilaporkan mencapai 32,2%, sedangkan di maju dan berkembang lainnya berkisar 5,8–25,7%. Saat ini masih menjadi perdebatan apakah IBS merupakan penyakit saluran cerna fungsional yang bukan disebabkan kelainan organik, tetapi bukti-bukti baru ditemukan lebih dari 50% pasien IBS didapatkan *Blastocystis hominis* dan adanya kelainan struktur pada usus berupa gangguan permeabilitas dan inflamasi usus pada pasien IBS.

Yang menjadi dasar diagnosis IBS adalah diagnosis klinis berdasarkan kriteria Roma III yang juga dipakai sebagai standar baku diagnosis IBS. Berdasarkan bukti-bukti baru di atas tentu saja kriteria diagnosis IBS berdasarkan Kriteria Roma III harus ditinjau kembali penggunaannya di Indonesia. Kriteria Roma III hanya menggunakan gejala keluhan yang ada, tanpa pemeriksaan penunjang lainnya sehingga dengan kondisi yang ada di Indonesia kita membutuhkan perangkat yang lebih tepat untuk remaja dengan keluhan nyeri perut berulang bergejala IBS. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk membuat skor prediksi terjadinya IBS dalam bentuk kartu skor.

METODE PENELITIAN

Penentuan Subjek Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian berbasis komunitas dengan pendekatan potong lintang komparatif dua kelompok pada remaja dari 6 SMA di Palembang pada bulan April 2017 hingga Agustus 2017. Penelitian ini dilakukan dalam dua tahapan, yaitu tahap 1: tahap potong lintang survei, tahap 2: tahap potong lintang komparasi 2 populasi.

Kriteria inklusi penelitian ini yaitu semua siswa SMA yang sehat, dan orangtua atau wali setuju untuk ikut dalam penelitian ini dengan menandatangani surat persetujuan penelitian. Kriteria eksklusinya yaitu siswa SMA yang menderita penyakit kronik (asma, diabetes mellitus, kelainan jantung bawaan, kelainan ginjal, kelainan darah, dan kelainan kongenital). Tidak minum antibiotika dan antiparasit dalam 2 minggu terakhir.

Semua subjek yang memenuhi kriteria penelitian diikutsertakan dalam penelitian setelah mendapat persetujuan dari orangtua atau wali. Calon subjek akan diminta untuk mengisi kuesioner data pribadi, kuesioner kriteria Roma III, dan IBSQOL serta menjalani pemeriksaan fisis, pengukuran antropometri, ditetapkan jumlah sampel minimalnya adalah 355 orang. Secara *multistage random sampling* dan *multiphase random sampling* dibandingkan masing-masing 70 subjek IBS and 70 subjek nonIBS data pencatatan terhadap riwayat medis, pemeriksaan fisis, pemeriksaan parasit dan biomarker tinja. Selanjutnya akan dianalisis hubungannya dengan infestasi *Blastocystis hominis*, integritas mukosa usus.

Cara Pemeriksaan

Tahap pertama, untuk mendapatkan prevalens, faktor risiko IBS pada remaja dengan menggunakan kriteria Roma III pada 454 subjek. Selanjutnya dengan menggunakan analisis multivariat didapatkan faktor risiko yang bermakna, untuk dimasukkan dalam model skoring prediksi IBS (Model 1). Tahap kedua, dari kedua grup yang telah dipilih (grup IBS dan nonIBS) masing-masing 70 orang dengan total 140 orang dianalisis faktor risiko, dilakukan pemeriksaan tinja segar di bawah mikroskop untuk mengetahui infestasi *Blastocystis hominis*, serta pemeriksaan kadar Alfa-1 Antitripsin dan kalprotektin tinja dengan ELISA DRG® untuk melihat ada tidaknya gangguan integritas mukosa usus. Analisis dari kemaknaan faktor risiko IBS dari 140 orang ini berdasarkan analisis multivariat dilakukan untuk dimasukkan dalam perhitungan model skoring prediksi (Model 2). Kemudian setelah didapat masing-masing bobot skor pada Model 1 dan Model 2 dicari titik potong optimal dengan sensitivitas dan spesifisitas yang cukup baik berdasarkan kurve ROC.

Uji statistik menggunakan perangkat SPSS ver 22.0 dan STATA ver 15.0.

Penelitian ini dilakukan setelah mendapat persetujuan kaji etik dari Komisi Etik Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia dengan No. 774/UN2.F1/ETIK/2017 tanggal 21 Agustus 2017.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Pada penelitian ini didapatkan 454 subjek yang memenuhi kriteria inklusi dengan prevalens IBS sebesar 30,2%. Prevalens IBS pada penelitian ini lebih besar dibandingkan Amerika Utara, Iran, Korea, Jepang, Singapore, Malaysia dan negara di Asia lainnya. Uji regresi logistik mendapatkan faktor risiko utama IBS adalah *dibully*, perempuan, usia 14–16 tahun, riwayat konstipasi, makan tiga jenis kacang (kacang tanah, kacang mede, kacang almond), minuman kemasan, dan riwayat diare (kisaran OR 2.86–1.81). Dari hasil ini dilakukan perhitungan probabilitas responden dengan faktor risiko di atas terhadap IBS, didapatkan probabilitas remaja mengalami IBS pada umur 14–16 tahun, berjenis kelamin perempuan, urutan anak ≥ 2 , *dibully*, riwayat konstipasi, makan tiga jenis kacang (kacang tanah / kacang mede / kacang almond), minuman kemasan, dan riwayat diare sebesar 94,34%.

Secara *multistage random sampling* dan *multiphase random sampling* dibandingkan masing-masing 70 subjek IBS dan 70 subjek nonIBS dilakukan pencatatan data terhadap riwayat medis, pemeriksaan fisis, pemeriksaan parasit dan biomarker tinja. *Blastocystis hominis* ditemukan lebih banyak pada grup IBS (51,4%) dibanding grup non IBS (28,6%). Sejalan dengan penelitian Yakoub dkk. menunjukkan 52% pasien IBS diare positif ditemukan infestasi *Blastocystis hominis*. Hasil penelitian ini membuktikan bahwa prevalens *Blastocystis hominis* lebih tinggi pada remaja IBS dibanding remaja non IBS. Dengan tingginya prevalens infestasi *Blastocystis hominis* pada IBS serta hubungan yang bermakna dengan risiko 2,6 kali remaja IBS terinfeksi *Blastocystis hominis*, membuktikan bahwa adanya keterlibatan organik pada kejadian IBS, serta pentingnya pemeriksaan tinja secara mikroskopis dan bila ditemukan langsung diberikan terapi antiparasit.

Peran integritas mukosa usus pada penelitian ini dilakukan pemeriksaan biomarker tinja dengan Alfa-1 Antitripsin (AAT) sebagai petanda kerusakan mukosa usus dan kalprotektin sebagai petanda inflamasi mukosa usus. Didapatkan hasil kerusakan

mukosa usus terjadi lebih sedikit pada remaja IBS (48%) dibandingkan dengan remaja nonIBS, serta tidak ditemukan hubungan yang bermakna antara kerusakan mukosa usus dengan kejadian IBS pada remaja. Penelitian di Polandia melaporkan bahwa kadar AAT tinja meningkat pada IBS diare dan mempunyai hubungan yang bermakna dibanding kontrol ($p < 0,005$).⁹⁶ Pada kriteria deteksi dengan imunonefelometri semua subjek di bawah 43,7 mg/dL.⁴² Penelitian ini tidak dapat membuktikan hipotesisnya. Sementara inflamasi mukosa usus terjadi lebih banyak pada remaja IBS (85,7%) dibanding remaja nonIBS, serta mempunyai hubungan yang bermakna antara inflamasi usus dengan kejadian IBS pada remaja. Penelitian yang dilakukan Gasbarrini dkk. kalprotektin tinja positif 35% pada pasien IBS ($p < 0,01$), dan Shulman dkk. mengukur kadar kalprotektin yang meningkat pada anak IBS dibandingkan kontrol anak sehat dengan konsentrasi $65,5 \pm 75,4$ mg/Kg $p < 0,01$. Penelitian ini dapat membuktikan adanya keterlibatan organik dalam kejadian IBS pada remaja.

Dari hasil 454 subjek dilakukan perhitungan probabilitas responden dengan faktor risiko di atas terhadap IBS, didapatkan probabilitas remaja mengalami IBS pada umur 14–16 tahun, berjenis kelamin perempuan, urutan anak ≥ 2 , *dibully*, riwayat konstipasi, makan tiga jenis kacang (kacang tanah / kacang mede / kacang almond), minuman kemasan, dan riwayat diare sebesar 94,34%.

Hasil analisis pada 140 subjek didapatkan perhitungan probabilitas responden dengan faktor risiko terhadap IBS, didapatkan probabilitas remaja mengalami IBS bila mempunyai riwayat diare, riwayat konstipasi, adanya infestasi *Blastocystis hominis*, adanya inflamasi usus ditandai dengan kadar kalprotektin tinja > 50 mg/Kg, makan tiga jenis kacang (kacang tanah / kacang mede / kacang almond), minuman kemasan, sebesar 98,60%.

Dilanjutkan dengan pembobotan dan perhitungan prediksi skoring pada masing-masing model dengan hasil yaitu Model 1 yang merupakan model yang dapat diaplikasikan pada layanan kesehatan primer dengan sensitivitas, spesifisitas sebesar 78,1%, 51,1% dan dengan area di bawah kurva sebesar 0,695, bertujuan sebagai uji tapis terjadinya IBS pada remaja. Model 2 yang diperuntukkan pada layanan kesehatan tersier, dengan sensitivitas, spesifitasnya masing-masing sebesar

74,3%, 86,6% dan area di bawah kurva sebesar 0.885, sebagai tatalaksana pada IBS remaja. Model 1 dan Model 2 mempunyai titik potong ≥ 4 berdasarkan perhitungan probabilitas dan prediksi skornya.

Sebagai simpulan, cukup tingginya prevalens IBS pada remaja di Palembang memiliki faktor risiko utama *dibully*, perempuan, usia 14–16 tahun, riwayat konstipasi, makan tiga jenis kacang, minuman kemasan, dan riwayat diare. Dari analisis skor prediksi didapatkan Model 1 yang ditujukan sebagai uji tapis IBS pada remaja di komunitas / UKS dan Model 2 sebagai dasar tatalaksana IBS pada remaja di Indonesia dengan sensitivitas dan spesifisitas cukup baik.

Kartu Skor Prediksi IBS pada Remaja di Komunitas / Layanan Kesehatan Primer (MODEL 1)

No.	Variabel	Ya	Tidak	Skor Pasien
1.	Jenis Kelamin (Perempuan)	2	0
2.	Makan kacang-kacangan > 1x sehari (kacang tanah / kacang mede / kacang almond)	2	0
3.	Riwayat penyakit sembelit	1	0
4.	Umur (14 – 16 tahun)	1	0
5.	Minuman Kemasan \geq 4 sendok makan sehari	1	0
6.	Masalah psikologis <i>dibully</i>	1	0
7.	Riwayat penyakit diare	1	0
	Skor Total		

Keterangan Skor:

- Subyek dengan risiko tinggi IBS apabila mempunyai skor 4 – 9
- Subyek dengan risiko rendah IBS apabila mempunyai skor 0 – 3

Yang dimaksud dengan **makan kacang-kacangan** adalah: banyaknya konsumsi **kacang tanah / kacang mede / kacang almond** dalam bentuk apapun baik digoreng, direbus ataupun dalam bentuk olahan lainnya sehari, dengan jumlah:

- \geq 100 gram / hari (\geq 3–4 sendok makan) → jawab “Ya”
- $<$ 100 gram / hari → jawab “Tidak”

Yang dimaksud dengan **minuman kemasan** adalah minuman yang dikemas dalam kotak, kaleng, ataupun plastik, bisa berupa minuman yang mengandung kopi, teh, sirup, jus buah, susu, air bergula, air bersoda, dengan jumlah:

- \geq 1 botol/kotak dalam sehari → jawab ‘Ya’
- $<$ 1 botol/kotak dalam sehari → jawab ‘Tidak’

Yang dimaksud dengan riwayat penyakit sembelit, bila tinja keras atau padat sedikitnya sesekali ($\geq 25\%$) dari waktu defekasi (BAB) yang dialami dalam 6 bulan terakhir.

Yang dimaksud dengan riwayat penyakit diare, bila tinja lebih lembek atau berair dari biasanya dan BAB lebih sering dari biasanya yang dialami dalam 6 bulan terakhir.

Yang dimaksud **Bully** merupakan aktivitas sadar, disengaja, dan keji dengan tujuan untuk melukai, menanamkan ketakutan melalui ancaman, dan menciptakan teror yang dilakukan seseorang atau sekelompok orang, yang dampak psikologis sangat berat dan menimbulkan trauma, kecemasan, depresi bahkan hingga bunuh diri.

Kartu Skor Prediksi IBS di Layanan Kesehatan Tersier (MODEL 2)

No.	Variabel	Ya	Tidak	Skor Pasien
1	Infestasi <i>Blastocystis</i>	2	0
2	Inflamasi Usus	2	0
3	Riwayat penyakit diare	1	0
4	Minuman Kemasan > 1x sehari	1	0
5	Makan Kacang-kacangan ≥ 4 sendok makan sehari	1	0
	Skor Total		

Keterangan Skor:

- Subjek dengan risiko tinggi IBS apabila mempunyai skor 4–7
- Subjek dengan risiko rendah IBS apabila mempunyai skor 0–3

Infestasi Blastocystis merupakan infeksi yang disebabkan parasit *Blastocystis hominis*, yang ditularkan dari makanan/minuman yang tercemar dari kotoran manusia atau hewan dan mengandung kista *Blastocystis*.

Inflamasi usus adalah keadaan dimana ditemukan secara laboratorium maupun pemeriksaan penunjang lainnya seperti endoskopi, kolonoskopi adanya peradangan pada mukosa usus, Secara laboratorium digunakan pemeriksaan bio-marker kalprotektin dengan ELISA dengan kriteria:

- Inflamasi usus (+) bila kadar kalprotektin: ≥ 50 mg/Kg
- Inflamasi usus (-) bila kadar kalprotektin: < 50 mg/Kg