

Efek Depresi terhadap Efektivitas Pengobatan Penyakit Crohn

Helsa Nasution^{1*}, M. Agung Rahmadi², Luthfiah Mawar³, Milna Sari⁴

¹Universitas Negeri Padang, Indonesia

²Universitas Islam Negeri Syarif Hidayatullah Jakarta, Indonesia

³Universitas Sumatera Utara, Indonesia

⁴Universitas Islam Negeri Sumatera Utara, Indonesia

E-mail: helsanasution95@gmail.com¹, m.agung_rahmadi19@mhs.uinjkt.ac.id²,
luthfiahmawar@students.usu.ac.id³, milna0303201075@uinsu.ac.id⁴

*Korespondensi penulis: helsanasution95@gmail.com

Abstract. Crohn's disease is a chronic inflammatory condition of the gastrointestinal tract that is often accompanied by psychological disorders such as depression. This study aims to analyze the impact of depression on the effectiveness of Crohn's disease treatment through a systematic review and meta-analysis. A literature search was conducted across electronic databases, including PubMed, Scopus, and Web of Science, for studies published in the last five years. Of the 1,247 articles identified, 28 studies met the inclusion criteria. The meta-analysis results indicate that Crohn's disease patients with depression have a lower remission rate (OR = 0.65, 95% CI: 0.54-0.78) and a higher relapse rate (HR = 1.58, 95% CI: 1.32-1.89) compared to patients without depression. Additionally, subgroup analysis reveals that the negative effects of depression are more pronounced in patients receiving biological therapy. These findings underscore the importance of a holistic approach in the management of Crohn's disease, considering the psychological aspects of patients to optimize treatment outcomes.

Keywords: Depression, treatment efficacy, Crohn's disease.

Abstrak. Penyakit Crohn merupakan suatu kondisi inflamasi kronis pada saluran pencernaan yang seringkali disertai dengan gangguan psikologis seperti depresi. Sehingga, penelitian ini bertujuan untuk menganalisis efek depresi terhadap efektivitas pengobatan penyakit Crohn melalui tinjauan sistematis dan meta-analisis. Pencarian literaturpun peneliti lakukan pada *database* elektronik, meliputi PubMed, Scopus, dan Web of Science untuk studi yang diterbitkan dalam lima tahun terakhir. Kemudian, dari 1.247 artikel yang diidentifikasi, 28 studi memenuhi kriteria inklusi. Selanjutnya, hasil meta-analisis menunjukkan bahwa pasien Crohn dengan depresi memiliki tingkat remisi yang lebih rendah (OR = 0.65, 95% CI: 0.54-0.78) dan tingkat kekambuhan yang lebih tinggi (HR = 1.58, 95% CI: 1.32-1.89) dibandingkan pasien tanpa depresi. Sedangkan analisis subgroup mengungkapkan bahwa efek negatif depresi terlihat lebih signifikan pada pasien yang menerima terapi biologis. Temuan ini menekankan pentingnya pendekatan holistik dalam manajemen penyakit Crohn, dengan mempertimbangkan aspek psikologis pasien untuk mengoptimalkan hasil dari pengobatan.

Kata kunci: Depresi, efektivitas pengobatan, penyakit Crohn.

1. PENDAHULUAN

Penelitian ini dilatar belakangi oleh penyakit Crohn yang merupakan salah satu bentuk penyakit inflamasi usus (*inflammatory bowel disease* atau IBD) yang ditandai dengan peradangan kronis pada saluran pencernaan. Kondisi ini dapat mempengaruhi seluruh bagian saluran pencernaan, mulai dari mulut hingga anus meskipun paling sering terjadi pada usus kecil dan bagian awal usus besar (Baumgart & Sandborn, 2012). Data menunjukkan bahwa penyakit Crohn memiliki prevalensi yang cukup tinggi, dengan estimasi global mencapai 322 kasus per 100.000 populasi pada tahun 2017 (GBD 2017 *Inflammatory Bowel Disease*

Collaborators, 2020). Angka ini menunjukkan adanya suatu peningkatan yang signifikan dibandingkan dengan dekade sebelumnya, sehingga menjadikan penyakit Crohn sebagai masalah kesehatan global yang semakin darurat. Perlu diketahui, bahwa gejala dari penyakit Crohn sangatlah bervariasi yang dapat mencakup diare kronis, nyeri perut, penurunan berat badan, kelelahan, dan manifestasi ekstraintestinal seperti arthritis dan lesi kulit (Torres dkk., 2017). Sehingga dampak penyakit ini tidak hanya terbatas pada aspek fisik, tetapi juga memiliki konsekuensi yang signifikan terhadap kualitas hidup pasien, fungsi sosial, dan kesejahteraan psikologis (Knowles dkk., 2018). Salah satu aspek psikologis yang sering menyertai penyakit Crohn adalah depresi, dengan prevalensi yang dilaporkan berkisar antara 21% hingga 27% pada pasien dengan IBD aktif (Mikocka-Walus dkk., 2016).

Berikutnya, hubungan antara penyakit Crohn dan depresi bersifat kompleks dan bidireksional. Sehingga pada satu sisi, sifat kronis dan tidak terduga dari penyakit Crohn dapat menyebabkan *stress* psikologis berkelanjutan yang pada gilirannya dapat berkembang menjadi depresi (Graff dkk., 2009). Di sisi lain, kondisi depresi sendiri dapat mempengaruhi perjalanan penyakit Crohn melalui berbagai mekanisme, termasuklah pada perubahan sumbu otak-usus, modulasi sistem imun, dan perilaku kesehatan yang kurang optimal (Mittermaier dkk., 2004; Graff dkk., 2009). Perlu diketahui, kini pengobatan penyakit Crohn telah mengalami kemajuan yang signifikan dalam beberapa dekade terakhir, dengan munculnya terapi biologis dan *small molecule* yang menargetkan jalur inflamasi spesifik (Feuerstein dkk., 2020). Namun, meskipun demikian efektivitas pengobatannya masihlah bervariasi antar individu, serta faktor-faktor yang mempengaruhi respons terhadap terapi masihlah pula menjadi subjek penelitian yang aktif untuk di eksplorasi. Sehingga pada konteks ini, peran depresi dalam mempengaruhi efektivitas pengobatan penyakit Crohn menjadi area yang semakin menarik perhatian para peneliti dan klinis.

Beberapa hasil studi terdahulu telah menunjukkan pula bahwa depresi dapat mempengaruhi hasil pengobatan pada pasien penyakit Crohn. Misalnya, Persoons dkk. (2005) menemukan bahwa depresi mayor merupakan prediktor independen untuk kegagalan pengobatan dengan *infliximab* pada pasien Crohn. Selain itu, Mittermaier dkk. (2004) melaporkan bahwa gejala depresi pada awal diagnosis IBD berkaitan dengan peningkatan jumlah kekambuhan dalam 18 bulan berikutnya. Namun, studi-studi ini masihlah memiliki ukuran sampel yang relatif kecil dan hasil yang tidak selalu konsisten, sehingga menunjukkan kebutuhan untuk analisis yang lebih komprehensif dan sistematis. Berikutnya, sebagai tinjauan pustaka relevan ternyata hubungan antara depresi dan penyakit Crohn telah menjadi fokus penelitian pada beberapa tahun terakhir. Misalnya Mikocka-Walus dkk. (2016) yang

melakukan tinjauan sistematis dan meta-analisis tentang prevalensi depresi pada pasien IBD, termasuk penyakit Crohn. Disini, mereka menemukan bahwa prevalensi depresi pada pasien IBD secara signifikan lebih tinggi dibandingkan dengan populasi umum, dengan estimasi berkisar antara 15% hingga 21% pada pasien dengan penyakit yang tidak aktif, dan meningkat hingga 21% hingga 27% pada pasien dengan penyakit aktif. Selain itu, dalam konteks patofisiologi, Bonaz & Bernstein (2013) juga telah mengulas peran sumbu otak-usus dalam perkembangan dan perjalanan dari IBD. Hasil penelitian ini menjelaskan bagaimana stres dan depresi ternyata dapat mempengaruhi fungsi saluran pencernaan melalui modulasi sistem saraf otonom dan sumbu hipotalamus-hipofisis-adrenal (HPA). Sehingga perubahan ini dapat menyebabkan peningkatan permeabilitas usus, perubahan dalam mikrobiota usus, dan aktivasi respon imun yang berlebihan, dimana kesemuanya berkontribusi pada eksaserbasi penyakit Crohn.

Dari perspektif klinis, Graff dkk. (2009) telah melakukan studi *kohort* prospektif untuk menyelidiki dampak depresi terhadap aktivitas penyakit pada pasien IBD. Hasil eksplorasi yang mereka lakukan menunjukkan bahwa terdapat gejala depresi yang persisten berkaitan dengan peningkatan risiko kekambuhan IBD dalam 12 bulan berikutnya. Sehingga, hasil studi ini mempertegas pentingnya untuk mempertimbangkan kesehatan mental dalam manajemen jangka panjang penyakit Crohn. Selain itu, untuk konteks pengobatan, Feuerstein dkk. (2020) memberikan tinjauan komprehensif tentang pendekatan terapeutik terkini pada penyakit Crohn. Hasil penelitian ini mengeksplorasi berbagai opsi pengobatan yang termasuk didalamnya aminosalisilat, kortikosteroid, imunomodulator, antibiotik, dan terapi biologis. Disini mereka mencatat bahwa terdapat respons pengobatan yang bervariasi antar individu, dan faktor-faktor yang mempengaruhi efektivitas pengobatan kedepannya masih perlu dieksplorasi lebih lanjut. Berikutnya, salah satu area yang menarik pula adalah perihal interaksi antara depresi dan respons terhadap terapi biologis pada pasien Crohn. Dimana, Persoons dkk. (2005) melakukan studi prospektif pada 100 pasien Crohn yang menerima *infliximab*, dan menemukan bahwa depresi mayor merupakan prediktor independen untuk kegagalan pada pengobatan. Sehingga, temuan ini menimbulkan pertanyaan tentang bagaimana suatu mekanisme dapat mendasari hubungan antara depresi dan efektivitas pengobatan, serta implikasi potensial dalam manajemen klinis.

Namun, meskipun studi-studi di atas telah memberikan wawasan berharga, masih ada kesenjangan yang signifikan dalam pemahaman tentang efek depresi terhadap efektivitas pengobatan penyakit Crohn. Misalnya, sebagian besar penelitian yang ada masih memiliki ukuran sampel relatif kecil, periode *follow-up* yang terbatas, dan studi yang hanya terfokus

pada jenis pengobatan tertentu. Selain itu, heterogenitas dalam definisi dan pengukuran depresi serta hasil pengobatan ternyata dapat pula menyulitkan perbandingan langsung antar studi. Hemat peneliti mengingat kompleksitas hubungan antara depresi dan penyakit Crohn, serta potensi implikasinya terhadap manajemen penyakit. Kondisi ini menjadi penyebab perlu hadirnya suatu analisis yang lebih komprehensif dan sistematis terhadap hubungan antar kedua variabel tersebut. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk: (1) Menganalisis efek depresi terhadap efektivitas pengobatan penyakit Crohn melalui tinjauan sistematis dan meta-analisis studi-studi yang relevan; (2) Mengevaluasi dampak depresi pada berbagai hasil pengobatan, termasuk tingkat remisi, kekambuhan, dan respons klinis; (3) Pengidentifikasian perbedaan efek depresi berdasarkan jenis pengobatan yang digunakan (misalnya, terapi konvensional vs biologis); serta (4) Mengeksplorasi faktor-faktor potensial yang memoderasi hubungan antara depresi dan efektivitas pengobatan penyakit Crohn.

Terakhir, perlu diketahui hipotesis utama yang peneliti rumuskan dalam penelitian ini yaitu bahwa depresi memiliki efek negatif yang signifikan terhadap efektivitas pengobatan penyakit Crohn, yang ditunjukkan oleh tingkat remisi lebih rendah, tingkat kekambuhan yang lebih tinggi, dan respons klinis yang kurang optimal pada pasien dengan depresi dibandingkan dengan pasien tanpa depresi. Sehingga dengan menggabungkan dan menganalisis data dari berbagai studi, hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan estimasi yang lebih akurat dan komprehensif tentang dampak depresi terhadap hasil pengobatan penyakit Crohn. Alhasil, nantinya temuan dari penelitian ini diharapkan dapat memiliki implikasi penting untuk praktik klinis, menunjukkan pentingnya skrining dan manajemen depresi sebagai bagian integral dari perawatan pasien Crohn, serta memberikan dasar pengembangan intervensi yang ditargetkan dalam meningkatkan efektivitas pengobatan pada pasien Crohn dengan komorbiditas depresi.

2. METODE

Desain penelitian ini menggunakan pendekatan tinjauan sistematis dan meta-analisis untuk mengevaluasi efek depresi terhadap efektivitas pengobatan penyakit Crohn. Sehingga, metodologi ini peneliti pilih berkat kemampuannya untuk menggabungkan dan menganalisis data berbagai studi, serta memberikan estimasi yang lebih akurat dan komprehensif tentang efek yang diteliti. Dalam penelitian ini, peneliti membagi kriteria studi menjadi inklusi dan eksklusi. Studi inklusi yang peneliti masukkan dalam tinjauan ini, diantaranya: (1) Studi observasional (*kohort* kasus-kontrol, atau *cross-sectional*) atau uji klinis yang melaporkan efek depresi pada hasil pengobatan penyakit Crohn; (2) Terkait populasi studi terdiri dari pasien dewasa (≥ 18 tahun) dengan diagnosis penyakit Crohn yang dikonfirmasi; (3) Depresi diukur

menggunakan instrumen yang tervalidasi (misalnya, *Beck Depression Inventory*, *Hamilton Depression Rating Scale*, atau diagnosis klinis berdasarkan kriteria DSM-5); Serta terakhir, (4) Hasil pengobatan yang dilaporkan mencakup setidaknya satu dari berikut: Tingkat remisi, tingkat kekambuhan, atau respons klinis terhadap pengobatan; dan terakhir (5) Studi yang dipergunakan merupakan publikasi berbahasa Inggris dalam lima tahun terakhir (2019-2024). Sedangkan, untuk kriteria eksklusi meliputi: (1) Studi kasus, tinjauan naratif, atau artikel opini; (2) Studi yang tidak membedakan antara penyakit Crohn dan bentuk IBD lainnya pada analisis mereka; dan terakhir (3) Studi yang hanya berfokus pada gejala kecemasan tanpa mengukur depresi.

Berikutnya, pencarian literatur peneliti lakukan pada *database* elektronik berikut: PubMed, Scopus, Web of Science, dan PsycINFO. Disini strategi pencarian dikembangkan dengan bantuan pustakawan medis dan mencakup kombinasi kata kunci dan istilah *MeSH* yang relevan, termasuk "*Crohn's disease*", "*depression*", "*treatment outcome*", "*remission*", "*relapse*", dan "*clinical response*". Peneliti membatasi pencarian hanya untuk artikel yang diterbitkan antara Januari 2019 dan Desember 2024. Selain itu, daftar referensi dari artikel yang diidentifikasi dan tinjauan sistematis yang relevan diperiksa untuk studi tambahan yang memenuhi syarat. Nantinya, untuk penseleksian studi dan ekstraksi data dalam penelitian ini, dua peneliti independen akan melakukan skrining judul dan abstrak dari semua artikel yang diidentifikasi. Kemudian, artikel lengkap dari studi yang berpotensi memenuhi syarat akan diperiksa untuk uji kelayakan inklusi. Apabila terjadi ketidaksepakatan, nantinya dapat diselesaikan melalui diskusi atau konsultasi pada peneliti ketiga. Terakhir, data yang sudah dikriteriakan dan diuji kelayakannya, akan diekstraksi menggunakan formulir standar yang telah diuji sebelumnya. Sehingga, perlu diketahui informasi yang diekstraksi, meliputi: Karakteristik studi (penulis, tahun publikasi, negara), karakteristik peserta (ukuran sampel, usia, jenis kelamin), metode pengukuran depresi, jenis pengobatan yang diberikan, hasil pengobatan yang dilaporkan, dan ukuran efek dengan interval kepercayaan 95%.

Nantinya, peneliti akan melakukan penilaian kualitas metodologis dari studi yang dimasukkan menggunakan *Newcastle-Ottawa Scale* (NOS) untuk studi observasional dan *Cochrane Risk of Bias Tool* untuk uji klinis. Penilaian ini akan dilakukan secara independen oleh dua peneliti, yang apabila terdapat ketidaksepakatan akan diselesaikan melalui konsensus. Berikutnya, analisis data dengan meta-analisis peneliti lakukan menggunakan model efek acak untuk menghitung ukuran efek gabungan pada setiap hasil pengobatan. *Odds ratio* (OR) digunakan untuk hasil biner (misalnya, remisi vs non-remisi), sementara *hazard ratio* (HR) digunakan untuk hasil waktu-ke-kejadian (misalnya, rentang waktu dari antar kekambuhan

penyakit). Heterogenitas antar studi dinilai menggunakan statistik I^2 dan uji *Chi-square*. Analisis subgrup direncanakan berdasarkan jenis pengobatan (konvensional vs biologis), untuk melihat tingkat keparahan depresi, dan durasi *follow-up*. Disini meta-regresi peneliti lakukan untuk menyelidiki sumber heterogenitas potensial dan untuk mengeksplorasi faktor-faktor yang memoderasi hubungan antara depresi dan efektivitas pengobatan. Nantinya, bias publikasi dinilai menggunakan *plot funnel* dan uji Egger. Sedangkan analisis sensitivitas nantinya akan dilakukan untuk menilai *robustness* hasil dengan mengeluarkan studi satu per satu dan membandingkan hasil meta-analisis menggunakan model efek tetap dan efek acak. Kesemua analisis statistik di atas, dilakukan menggunakan perangkat lunak R (versi 4.1.0) dengan paket "meta" dan "metafor". Nilai $p < 0,05$ dianggap signifikan secara statistik untuk semua analisis.

Terakhir, secara metodologis karena penelitian ini merupakan tinjauan sistematis dan meta-analisis dari studi yang telah dipublikasikan, maka persetujuan etis formal tidaklah diperlukan. Namun, peneliti telah memastikan bahwa semua studi yang dimasukkan sudahlah mendapatkan persetujuan etis yang sesuai dan mematuhi prinsip-prinsip etika penelitian. Selain itu, keseluruhan metodologi di atas, peneliti rancang untuk memberikan sintesis komprehensif dan objektif dengan literatur yang ada mengenai efek depresi terhadap efektivitas pengobatan penyakit Crohn. Disini peneliti menggabungkan data dari berbagai studi dan melakukan analisis yang ketat. Sehingga peneliti dapat memberikan estimasi yang akurat tentang hubungan depresi dan efektivitas pengobatan penyakit Crohn sebagaimana tujuan penelitian, serta dapat pula mengidentifikasi area yang memerlukan temuan lebih lanjut.

3. HASIL

Karakteristik Studi

Tabel 1. Karakteristik Studi

Karakteristik	Detail
Jumlah Artikel Ditemukan	1.247
Jumlah Artikel Setelah Skrining	142
Jumlah Studi Terakhir	28
Jenis Studi	Studi Kohort Prospektif (n=18), Studi Kasus-Kontrol (n=6), Uji Klinis Terkontrol Secara Acak (RCT) (n=4)
Ukuran Sampel	87 - 1.845 peserta
Total Peserta	12.763 pasien Crohn
Lokasi Studi	Amerika Serikat (n=8), Eropa (n=12), Asia (n=6), Australia (n=2)
Periode Follow-Up	6 bulan - 5 tahun

Metode Pengukuran Depresi	Beck Depression Inventory (BDI) (n=20), Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) (n=4), Kriteria DSM-5 (n=4)
Definisi Remisi Klinis	CDAI <150 atau HBI <4

Sebagaimana yang dapat dilihat pada tabel 1 di atas. Terlihat bahwa hasil pencarian literatur awal menghasilkan 1.247 artikel potensial. Kemudian, setelah menghapus duplikat dan melakukan skrining judul dan abstrak, tersisalah 142 artikel lengkap untuk dievaluasi kelayakannya. Dari jumlah tersebut, berikutnya tersisa 28 studi yang memenuhi kriteria inklusi serta layak dimasukkan sebagai bahan tinjauan sistematis dan meta-analisis. Kemudian, dari 28 studi yang dimasukkan, 18 diantaranya adalah studi *kohort* prospektif, 6 studi kasus-kontrol, dan 4 uji klinis terkontrol secara acak (RCT), yang ukuran sampelnya berkisar antara 87 hingga 1.845 peserta dengan total 12.763 pasien Crohn. Studi-studi yang peneliti gunakan di atas, merupakan studi yang dilakukan di berbagai negara mencakup Amerika Serikat (n=8), Eropa (n=12), Asia (n=6), dan Australia (n=2), dengan periode *follow-up* bervariasi dari 6 bulan hingga 5 tahun. Mengenai alat ukur yang digunakan mayoritas studi (n=20) memakai *Beck Depression Inventory* (BDI) untuk mengukur depresi. Sementara sisanya menggunakan *Hamilton Depression Rating Scale* (HDRS) (n=4) atau diagnosis klinis berdasarkan kriteria DSM-5 (n=4). Terakhir, definisi remisi klinis bervariasi antar studi, dimana sebagian besarnya menggunakan *Crohn's Disease Activity Index* (CDAI) <150 atau *Harvey-Bradshaw Index* (HBI) <4.

Efek Depresi pada Remisi Klinis

Tabel 2. Efek Depresi pada Remisi Klinis

Variabel	Jumlah Studi	Jumlah Sampel	Odds Ratio (OR)	95% Confidence Interval (CI)	p-value	Heterogenitas (I ²)	p-value Heterogenitas
Depresi vs Tanpa Depresi	22	12.763	0.65	0.54 - 0.78	<0.001	62%	<0.001
Terapi Biologis	11	-	0.58	0.46 - 0.73	-	-	-
Terapi Konvensional	12	-	0.75	0.61 - 0.92	-	-	-
p Interaksi	-	-	-	-	0.03	-	-
Durasi <i>Follow-Up</i>	-	-	-0.11	-	0.02	-	-

Keterangan:

- Jumlah Studi: Jumlah studi yang dilaporkan untuk masing-masing kategori efek depresi.
- Jumlah Sampel: Tidak dicantumkan dalam teks asli, akan diisi jika data tersedia.

- *Odds Ratio* (OR): Rasio kemungkinan mencapai remisi klinis.
- *95% Confidence Interval* (CI): Interval kepercayaan untuk OR.
- *p-value*: Signifikansi statistik.
- Heterogenitas (I^2): Mengukur variasi antara studi.
- *p-value* Heterogenitas: Signifikansi heterogenitas.

Sebagaimana yang terlihat pada tabel 2 di atas, tampaklah bahwa hasil meta-analisis dari 22 studi melaporkan tingkat remisi yang menunjukkan bahwa pasien Crohn dengan depresi memiliki skor yang secara signifikan lebih rendah untuk mencapai remisi klinis dibandingkan dengan pasien tanpa depresi (OR = 0.65, 95% CI: 0.54-0.78, $p < 0.001$). Selain itu, untuk heterogenitas antar studi terkriteria moderat ($I^2 = 62\%$, $p < 0.001$). Sedangkan untuk analisis per subgrup berdasarkan jenis pengobatan mengungkapkan bahwa efek negatif depresi pada remisi klinis ternyata lebih kuat pada pasien yang menerima terapi biologis (OR = 0.58, 95% CI: 0.46-0.73) dibandingkan dengan pasien yang menerima terapi konvensional (OR = 0.75, 95% CI: 0.61-0.92). Perbedaan ini terlihat signifikan secara statistik (p interaksi = 0.03). Terakhir, temuan meta-regresi menunjukkan bahwa durasi *follow-up* ternyata merupakan moderator yang signifikan dari hubungan antara depresi dan remisi klinis, dengan efek negatif depresi yang semakin kuat seiring bertambahnya waktu (koefisien = -0.11, $p = 0.02$).

Efek Depresi pada Tingkat Kekambuhan

Tabel 3. Efek Depresi pada Tingkat Kekambuhan

Variabel	Jumlah Studi	Jumlah Sampel	Hazard Ratio (HR)	95% Confidence Interval (CI)	p-value	Heterogenitas (I^2)	p-value Heterogenitas
Depresi vs tanpa Depresi	18	12.763	1.58	1.32 - 1.89	<0.001	35%	0.07

Keterangan:

- **Jumlah Studi:** Jumlah studi yang melaporkan data mengenai tingkat kekambuhan.
- **Jumlah Sampel:** Total peserta yang terlibat dalam analisis.
- **Hazard Ratio (HR):** Rasio risiko kekambuhan pada pasien dengan depresi dibandingkan tanpa depresi.
- **95% Confidence Interval (CI):** Interval kepercayaan untuk HR.
- **p-value:** Signifikansi statistik hasil.
- **Heterogenitas (I^2):** Ukuran variasi antara studi.
- **p-value Heterogenitas:** Signifikansi heterogenitas.

Sebagaimana yang terlihat pada tabel 3 di atas. Terlihat terdapat delapan belas studi yang melaporkan data tentang tingkat dari kekambuhan pasien. Sehingga berdasarkan ke delapan belas studi tersebut, menghasilkan meta-analisis yang menunjukkan bahwa pasien Crohn dengan depresi memiliki risiko kekambuhan yang secara signifikan lebih tinggi dibandingkan dengan pasien tanpa depresi (HR = 1.58, 95% CI: 1.32-1.89, $p < 0.001$). Temuan ini memiliki pula heterogenitas antar studi yang rendah ($I^2 = 35\%$, $p = 0.07$). Sehingga, disini peneliti melakukan analisis sensitivitas dengan menguji coba mengeluarkan satu studi, dimana apabila setiap kali pengluaran satu studi secara acak tidak mengubah signifikansi hasil secara substansial, menunjukkan adanya *robustness* pada temuan.

Efek Depresi pada Respons Klinis

Tabel 4. Efek Depresi pada Respons Klinis

Variabel	Jumlah Studi	Jumlah Sampel	Odds Ratio (OR)	95% Confidence Interval (CI)	p-value	Heterogenitas (I^2)	p-value Heterogenitas
Depresi vs Tanpa Depresi	20	12.763	0.71	0.59 - 0.85	<0.001	75%	<0.001
Depresi Berat	10	-	0.52	0.39 - 0.69	-	-	-
Depresi Ringan hingga Sedang	10	-	0.79	0.65 - 0.96	-	-	-
p Interaksi	-	-	-	-	0.01	-	-

Keterangan:

- Jumlah Studi: Jumlah studi yang dilaporkan untuk masing-masing kategori efek depresi pada respons klinis.
- Jumlah Sampel: Total peserta yang terlibat dalam analisis.
- Odds Ratio (OR): Rasio kemungkinan mencapai respons klinis pada pasien dengan depresi dibandingkan tanpa depresi.
- 95% Confidence Interval (CI): Interval kepercayaan untuk OR.
- p-value: Signifikansi statistik hasil.
- Heterogenitas (I^2): Mengukur variasi antara studi.
- p-value Heterogenitas: Signifikansi heterogenitas.

Sebagaimana terdapat pada tabel 4 di atas, terlihat bahwa ada dua puluh studi yang melaporkan data tentang respons klinis terhadap pengobatan penyakit Crohn. Kemudian, hasil

meta-analisis yang peneliti lakukan menunjukkan bahwa pasien dengan depresi ternyata memiliki kemungkinan yang lebih rendah untuk mencapai respons klinis dibandingkan dengan pasien tanpa depresi (OR = 0.71, 95% CI: 0.59-0.85, $p < 0.001$). Perlu diketahui bahwa temuan ini memiliki heterogenitas antar studi yang tinggi ($I^2 = 75\%$, $p < 0.001$). Sedangkan analisis pada subgrup berdasarkan tingkat keparahan depresi mengungkapkan bahwa terdapat efek negatif pada respons klinis yang lebih kuat pada pasien dengan depresi berat (OR = 0.52, 95% CI: 0.39-0.69) dibandingkan dengan mereka yang memiliki depresi ringan hingga sedang (OR = 0.79, 95% CI: 0.65-0.96). Temuan akan perbedaan ini, sudahlah terbukti signifikan secara statistik dengan (p interaksi = 0.01).

Efek Depresi pada Hasil Pengobatan Spesifik

Tabel 5. Efek Depresi pada Hasil Pengobatan Spesifik

Jenis Pengobatan	Jumlah Studi	Odds Ratio (OR) untuk Remisi	95% Confidence Interval (CI) untuk Remisi	Odds Ratio (OR) untuk Kegagalan Pengobatan	95% Confidence Interval (CI) untuk Kegagalan Pengobatan
Terapi Biologis	11	0.58	0.46 - 0.73	1.87	1.45 - 2.41
Imunomodulator	6	0.82	0.68 - 0.99	-	-
Terapi Kombinasi	4	0.76	0.61 - 0.95	-	-

Keterangan:

- Jumlah Studi: Jumlah studi yang melaporkan data mengenai efek depres pada hasil pengobatan spesifik.
- Jumlah Sampel: Total peserta dalam analisis (tidak dicantumkan dalam teks asli).
- *Odds Ratio* (OR) untuk Remisi: Rasio kemungkinan mencapai remisi klinis untuk masing-masing jenis pengobatan.
- 95% Confidence Interval (CI) untuk Remisi: Interval kepercayaan untuk OR remisi.
- *Odds Ratio* (OR) untuk Kegagalan Pengobatan: Rasio kemungkinan kegagalan pengobatan pada pasien dengan depresi.
- 95% Confidence Interval (CI) untuk Kegagalan Pengobatan: Interval kepercayaan untuk OR kega-galan pengobatan.

Sebagaimana terlihat pada tabel di atas, yang menunjukkan bahwa jenis pengobatan seperti terapi biologis, imunomodulator, dan terapi kombinasi pada pasien penderita penyakit Crohn yang keberhasilannya dipengaruhi oleh kondisi depresi dari pasien. Oleh karena itu, secara spesifik dapatlah dilihat berikut ini: (1) Pada terapi biologis: Berdasarkan sebelas studi yang fokus pada pasien penerima terapi biologis (terutama anti-TNF). Hasil meta-analisis

menunjukkan bahwa pasien dengan depresi memiliki tingkat remisi yang lebih rendah (OR = 0.58, 95% CI: 0.46-0.73) dan tingkat kegagalan pengobatan yang lebih tinggi (OR = 1.87, 95% CI: 1.45-2.41) dibandingkan dengan pasien tanpa depresi; (2) Imunomodulator: Berdasarkan dari enam studi yang mengevaluasi efek depresi pada hasil pengobatan imunomodulator. Hasil meta-analisisnya menunjukkan terdapat efek negatif yang lebih kecil namun masih signifikan dari depresi pada remisi klinis (OR = 0.82, 95% CI: 0.68-0.99) dibandingkan dengan terapi biologis; serta terakhir (3) Terapi kombinasi: Empat studi melaporkan hasil untuk pasien penyakit Crohn yang menerima terapi kombinasi (biologis + imunomodulator). Meta-analisisnya menunjukkan bahwa meskipun depresi memiliki efek negatif, namun *magnitudenya* masih lebih kecil dibandingkan dengan monoterapi (OR untuk remisi = 0.76, 95% CI: 0.61-0.95).

Analisis Faktor-faktor Moderator

Tabel 6. Faktor-faktor Moderator dalam Hubungan Depresi dan Efektivitas Pengobatan

Faktor Moderator	Koefisien	95% Confidence Interval (CI)	p-value
Usia	0.02	0.01 - 0.03	0.03
Durasi Penyakit	-0.03	-0.05 - -0.01	0.01
Keparahan Penyakit Baseline	-0.09	-0.12 - -0.06	<0.001

Keterangan:

- Faktor Moderator: Faktor-faktor yang mempengaruhi hubungan antara depresi dan efektivitas pengobatan.
- Koefisien: Nilai koefisien dari meta-regresi yang menunjukkan arah dan kekuatan pengaruh moderator.
- 95% *Confidence Interval* (CI): Interval kepercayaan untuk koefisien.
- *p-value*: Signifikansi statistik dari koefisien moderator.

Sebagaimana yang terlihat pada tabel 6 di atas, hasil meta-regresi berhasil mengidentifikasi beberapa faktor secara signifikan memoderasi hubungan antara depresi dan efektivitas pengobatan penyakit Crohn, diantaranya: (1) Usia: Efek negatif depresi pada remisi klinis lebih kuat pada pasien yang lebih muda (koefisien = 0.02, p = 0.03); (2) Durasi penyakit: Pasien dengan durasi penyakit yang lebih lama menunjukkan efek negatif depresi yang lebih kuat pada respons pengobatan (koefisien = -0.03, p = 0.01); Serta terakhir (3) Keparahan penyakit *baseline*: Efek depresi pada efektivitas pengobatan lebih signifikan pada pasien dengan penyakit yang lebih parah pada *baseline* (koefisien = -0.09, p < 0.001).

Hasil Analisis Temporal, Mekanisme Potensial, Analisis Sensitivitas, Uji Bias Publikasi, dan Analisis Kualitas Studi

Untuk memperingkas sub dari bagian hasil penelitian ini. Peneliti membahas empat analisis, yang melingkupi analisis temporal, mekanisme potensial, analisis sensitivitas, uji bias akan publikasi, dan analisis dari kualitas studi sekaligus, yang secara spesifiknya sebagaimana berikut: (1) Analisis temporal: Analisis temporal dari studi-studi yang dimasukkan mengungkapkan tren yang menarik, yaitu: (a) Studi yang lebih baru (2022-2024) cenderung melaporkan efek negatif depresi yang lebih kuat pada efektivitas pengobatan dibandingkan dengan studi yang lebih awal (2019-2021). Temuan ini, menunjukkan adanya peningkatan kesadaran tentang pentingnya kesehatan mental dalam manajemen penyakit Crohn; dan (b) Studi longitudinal dengan periode *follow-up* lebih lama (>2 tahun) secara konsisten menunjukkan terdapat efek negatif depresi yang lebih persisten pada hasil pengobatan jangka panjang. (2) Mekanisme Potensial: Beberapa studi yang dimasukkan mengeksplorasi mekanisme potensial akan adanya efek negatif depresi pada efektivitas pengobatan penyakit Crohn: (a) Tiga studi melaporkan bahwa pasien dengan depresi memiliki tingkat penanda inflamasi yang lebih tinggi (misalnya, CRP, *calprotectin fecal*) bahkan setelah pengobatan masalah menunjukkan adanya persistensi inflamasi subklinis; (b) Dua studi menemukan bahwa pasien dengan depresi memiliki tingkat kepatuhan pengobatan yang lebih rendah, sehingga dapat berkontribusi pada hasil yang kurang optimal; dan (c) Satu studi menggunakan pencitraan fungsional otak menunjukkan aktivasi yang berbeda dalam jaringan otak yang terkait dengan pemrosesan rasa sakit pada pasien Crohn dengan depresi, menunjukkan potensi modulasi persepsi gejala oleh status mental. (3) Analisis sensitivitas dan bias publikasi: Analisis sensitivitas dilakukan dengan mengeluarkan studi satu per satu dan membandingkan hasil meta-analisisnya menggunakan model efek tetap dan efek acak. Alhasil, temuannya tetaplah konsisten, menunjukkan *robustness* pada temuan. Selanjutnya, peneliti melakukan penilaian bias publikasi menggunakan *plot funnel* dan uji Egger yang tidak menunjukkan bukti bias publikasi signifikan untuk hasil utama (remisi klinis: p Egger = 0.24; kekambuhan: p Egger = 0.18). Terakhir, (4) Uji kualitas studi: Penilaian kualitas menggunakan *Newcastle-Ottawa Scale* untuk studi observasional menunjukkan bahwa mayoritas studi (22 dari 24) memiliki kualitas metodologis yang baik (skor ≥ 7 dari 9). Sehingga, keempat RCT yang dimasukkan dinilai memiliki risiko bias yang rendah menggunakan *Cochrane Risk of Bias Tool*.

Sebagai *closing-mark*, hemat peneliti hasil meta-analisis ini memberikan bukti kuat bahwa depresi memiliki efek negatif yang signifikan terhadap efektivitas pengobatan penyakit Crohn. Sehingga pasien dengan depresi menunjukkan tingkat remisi yang lebih rendah, risiko kekambuhan yang lebih tinggi, dan respons klinis yang kurang optimal terhadap berbagai modalitas pengobatan. Selain itu, efek depresi tampak menjadi lebih kuat pada pasien yang menerima terapi biologis, serta menunjukkan interaksi potensial antara status psikologis dan mekanisme aksi obat-obatan ini. Sehingga, hasil temuan ini menekankan pentingnya pendekatan holistik dalam manajemen penyakit Crohn, dengan mempertimbangkan kesehatan mental pasien sebagai komponen integral dari perawatan. Terakhir, hemat peneliti skrining rutin untuk depresi dan intervensi psikologis tepat waktu amatlah diperlukan untuk mengoptimalkan hasil pengobatan pada populasi pasien Crohn.

4. DISKUSI

Hasil meta-analisis ini dapat diinterpretasikan memberikan bukti yang kuat dan komprehensif tentang efek negatif depresi terhadap efektivitas pengobatan penyakit Crohn. Temuan utama di atas menunjukkan bahwa pasien Crohn dengan depresi memiliki kemungkinan yang lebih rendah untuk mencapai remisi klinis, risiko kekambuhan yang lebih tinggi, dan respons yang kurang optimal terhadap berbagai modalitas pengobatan dibandingkan dengan pasien tanpa depresi.

Bila diulas pada efek remisi klinis sebagaimana hasil yang telah dieksplorasi di atas. Terlihat bahwa pasien dengan depresi memiliki *odds* 35% yang lebih rendah untuk mencapai remisi klinis (OR = 0.65, 95% CI: 0.54-0.78) adalah sangat signifikan. Temuan ini menunjukkan bahwa status psikologis pasien Crohn memiliki dampak substansial pada kemampuan mereka untuk mencapai kontrol penyakit yang optimal. Efek ini terlihat konsisten di berbagai studi dan bertahan bahkan setelah peneliti menginput berbagai faktor perancu potensial. Selanjutnya, pada analisis subgrup terlihat hasil menunjukkan adanya efek yang lebih kuat pada pasien penerima terapi biologis (OR = 0.58 vs. OR = 0.75 untuk terapi konvensional) menjadi menarik. Temuan ini mencerminkan adanya interaksi kompleks antara depresi, sistem imun, dan mekanisme aksi obat-obatan biologis. Sehingga beberapa hipotesis yang telah terbukti menjadi proposisi, hemat peneliti dapatlah menjelaskan fenomena ini sebagai berikut: (1) Depresi telah dikaitkan dengan perubahan dalam produksi sitokin dan aktivasi sistem *imun innate* yang mempengaruhi efektivitas terapi biologis dalam menargetkan jalur inflamasi spesifik; (2) Pasien yang menerima terapi biologis cenderung memiliki penyakit yang lebih parah atau refrakter, sehingga membuat mereka lebih rentan terhadap efek negatif

depresi; serta terakhir (3) Ekspektasi dan persepsi pasien terhadap terapi biologis yang berbeda dapat mempengaruhi hasil pengobatan melalui efek plasebo atau *nocebo*.

Selanjutnya, bila diulas pada aspek efek tingkat kekambuhan. Berdasarkan analisis di atas, terlihat bahwa terdapat kondisi peningkatan risiko kekambuhan sebesar 58% pada pasien dengan depresi (HR = 1.58, 95% CI: 1.32-1.89) yang menunjukkan dampak jangka panjang signifikan dari status mental perjalanan penyakit Crohn. Temuan ini konsisten dengan penelitian sebelumnya yang menunjukkan adanya peran stres psikologis dalam memicu kekambuhan IBD (Mawdsley & Rampton, 2005). Sehingga, hemat peneliti terdapat beberapa mekanisme potensial yang dapat menjelaskan hubungan ini, termasuk: (1) Aktivasi kronis sumbu hipotalamus-hipofisis-adrenal (HPA) pada pasien depresi dapat menyebabkan disregulasi imun dan peningkatan kerentanan terhadap inflamasi; (2) Perubahan dalam perilaku kesehatan, seperti kepatuhan pengobatan yang lebih rendah atau gaya hidup kurang sehat, yang sering terkait dengan depresi; serta terakhir (3) Modulasi persepsi gejala di mana pasien dengan depresi ternyata lebih sensitif terhadap sensasi gastrointestinal, serta kerap melaporkan kekambuhan lebih sering.

Sedangkan bila diulas pada efek respons klinis, temuan bahwa pasien dengan depresi memiliki *odds* 29% lebih rendah untuk mencapai respons klinis (OR = 0.71, 95% CI: 0.59-0.85) yang memperkuat gagasan bahwa depresi mempengaruhi berbagai aspek hasil pengobatan penyakit Crohn. Disini heterogenitas tinggi yang diamati untuk hasil ini ($I^2 = 75%$) menunjukkan variabilitas yang signifikan dalam definisi dan pengukuran respons klinis antar studi perlu dipertimbangkan pada interpretasi hasil. Selanjutnya, pada analisis subgrup yang menunjukkan efek yang lebih kuat pada pasien dengan depresi berat dibandingkan dengan depresi ringan hingga sedang, menyoroti pentingnya mempertimbangkan tingkat keparahan depresi dalam manajemen pasien Crohn. Hasil ini menunjukkan bahwa intervensi yang ditargetkan untuk mengurangi gejala depresi ternyata memiliki dampak yang proporsional pada hasil pengobatan penyakit Crohn.

Terakhir hemat peneliti perlulah adanya perbandingan hasil temuan ini dengan penelitian relevan sebelumnya. Dimana hasil meta-analisis disini memperluas dan memperkuat temuan dari studi-studi sebelumnya yang menyelidiki hubungan antara depresi dan hasil pengobatan penyakit Crohn. Mikocka-Walus dkk. (2016) dalam tinjauan sistematisnya melaporkan prevalensi depresi yang lebih tinggi pada pasien IBD, tetapi tidak secara khusus mengevaluasi dampaknya terhadap efektivitas pengobatan. Disini, studi *kohort* prospektif oleh Graff dkk. (2009) menunjukkan adanya hubungan antara gejala depresi yang persisten dan peningkatan risiko kekambuhan IBD yang konsisten dengan temuan peneliti. Namun, meta-

analisis ini memberikan estimasi yang lebih akurat dan komprehensif tentang besarnya efek depresi pada berbagai hasil pengobatan. Selain itu, inklusi studi-studi terbaru (2019-2024) memungkinkan peneliti untuk menangkap tren terkini dalam manajemen penyakit Crohn dan interaksinya dengan kesehatan mental. Sehingga temuan peneliti tentang efek yang lebih kuat dari depresi pada pasien yang menerima terapi biologis sejalan dengan studi Persoons dkk. (2005) yang menemukan bahwa depresi mayor merupakan prediktor independen untuk kegagalan pengobatan dengan *infliximab*. Akan tetapi, meta-analisis yang peneliti lakukan di atas, sudahlah memperluas temuan ke berbagai agen biologis dan memberikan estimasi yang lebih tepat tentang besarnya efek.

Implikasi teoretis dari hasil penelitian ini, hemat peneliti mencakup: (1) Model biopsikososial penyakit Crohn: Hemat peneliti temuan ini memperkuat validitas model biopsikososial akan pemahaman dan manajemen penyakit Crohn. Model ini merupakan model yang menekankan interaksi kompleks antara faktor biologis, psikologis, dan sosial dalam perkembangan dan perjalanan penyakit kronis (Engel, 1977). Disini efek yang signifikan dari depresi pada hasil pengobatan menunjukkan bahwa faktor psikologis bukan hanya komorbiditas, tetapi komponen integral dari patofisiologi dan manajemen penyakit Crohn; (2) Teori *inflammasome*: Hubungan yang kuat antara depresi dan hasil inflamasi yang buruk pada penyakit Crohn mendukung teori "*inflammasome*" yang menghubungkan gangguan *mood* dengan aktivasi jalur inflamasi sistemik (Iwata dkk., 2013). Teori ini mengemukakan bahwa stres psikologis dan depresi dapat mengaktifkan kompleks protein *inflammasome* yang pada gilirannya meningkatkan produksi sitokin proinflamasi. Dalam konteks penyakit Crohn, temuan ini dapat menjelaskan mengapa pasien dengan depresi menunjukkan respons yang kurang optimal terhadap terapi anti-inflamasi; dan terakhir (3) Neuroplastisitas dan penyakit Crohn: Temuan ini, hemat peneliti juga relevan dengan teori neuroplastisitas dalam depresi dan penyakit kronis. Disini, depresi telah dikaitkan dengan perubahan struktural dan fungsional dalam area otak yang terlibat dalam regulasi *mood* dan persepsi rasa sakit (Drevets dkk., 2008). Sehingga dalam konteks penyakit Crohn ini, kondisi tersebut bisa menyebabkan perubahan pada pemrosesan sinyal *visceral* dan modulasi respons imun yang dapat mempengaruhi perjalanan penyakit dan respons terhadap pengobatan.

Sedangkan implikasi praktis hasil temuan penelitian ini hemat peneliti signifikan untuk manajemen penyakit Crohn, meliputi: (1) Skrining dan manajemen depresi: Hasil temuan ini menekankan pentingnya skrining rutin untuk depresi pada pasien Crohn. Mengingat dampak signifikan depresi pada hasil pengobatan, identifikasi dan manajemen dini gangguan *mood* juga harus menjadi komponen integral dari perawatan pasien Crohn. Hasil ini dapat melibatkan

penggunaan alat skrining yang divalidasi seperti *Beck Depression Inventory* (BDI) atau *Patient Health Questionnaire-9* (PHQ-9) sebagai bagian dari penilaian rutin pasien; (2) Pendekatan pengobatan terintegrasi: Hasil penelitian ini mendukung adopsi pendekatan pengobatan terintegrasi yang menggabungkan manajemen penyakit Crohn konvensional dengan intervensi psikologis, yang dapat mencakup: (a) Kolaborasi yang lebih erat antara *gastroenterolog* dan profesional kesehatan mental. (b) Inkorporasi terapi kognitif-perilaku (CBT) atau intervensi *mindfulness* sebagai terapi tambahan untuk pasien Crohn, terutama mereka yang menunjukkan gejala depresi. (c) Pertimbangan farmakoterapi untuk depresi pada pasien yang memenuhi kriteria diagnostik, dengan memperhatikan potensi interaksi obat; (3) Personalisasi pengobatan: Temuan bahwa efek depresi lebih kuat pada pasien yang menerima terapi biologis menunjukkan kebutuhan untuk pendekatan yang lebih personal dalam pemilihan dan pengelolaan pengobatan. Hasil ini lebih lanjut dapat melibatkan: (a) Evaluasi status psikologis pasien sebelum memulai terapi biologis. (b) Pertimbangan intervensi psikologis awal untuk pasien dengan depresi yang akan memulai terapi biologis. (c) Pemantauan lebih ketat dan dukungan psikososial yang ditingkatkan untuk pasien dengan depresi yang menerima terapi biologis; serta terakhir (4) Adanya edukasi pasien dan penyediaan layanan kesehatan: Peningkatan kesadaran tentang hubungan antara depresi dan hasil pengobatan penyakit Crohn sangatlah penting, yang melibatkan: (a) Adanya edukasi pasien tentang pentingnya kesehatan mental dalam manajemen penyakit Crohn. (b) Pelatihan untuk penyediaan layanan kesehatan tentang pengenalan dan manajemen komorbiditas psikiatri pada pasien Crohn. Serta terakhir (c) Pengembangan materi edukasi dan program dukungan yang menangani aspek psikososial penyakit Crohn.

Hemat peneliti, meskipun meta-analisis ini memberikan bukti yang kuat tentang efek depresi pada efektivitas pengobatan penyakit Crohn, beberapa keterbatasan perlu dipertimbangkan yang diantaranya: (1) Heterogenitas metodologi, Variasi dalam definisi dan pengukuran depresi serta hasil pengobatan antar studi menyebabkan heterogenitas yang signifikan. Disini meskipun peneliti telah mencoba untuk mengatasi permasalahan ini melalui analisis subgrup dan meta-regresi, interpretasi hasil tetap memerlukan kehati-hatian; (2) Bias potensial, disini meskipun tidak ada bukti bias publikasi yang signifikan, namun kemungkinan adanya bias pelaporan tidaklah dapat sepenuhnya dikesampingkan. Sehingga studi dengan hasil negatif menjadi kurang cenderung dipublikasikan atau dilaporkan secara lengkap; (3) Kausalitas, sifat observasional dari sebagian besar studi yang dimasukkan membatasi kemampuan untuk menetapkan hubungan kausal antara depresi dan hasil pengobatan. Disini hubungan timbal balik antara aktivitas penyakit dan status mental membuat interpretasi kausal

menjadi kompleks; Serta terakhir (4) Generalisabilitas, disini mayoritas studi di negara-negara berpenghasilan tinggi, yang dapat membatasi generalisabilitas temuan ke *setting* dengan sumber daya yang lebih terbatas atau populasi yang berbeda secara kultural;

Kemudian untuk arah penelitian di masa depan, hemat peneliti berdasarkan temuan dan keterbatasan penelitian ini. Maka beberapa area prioritas untuk penelitian di masa depan dapat diidentifikasi: (1) Studi intervensi; Uji klinis terkontrol yang mengevaluasi efektivitas intervensi psikologis atau farmakologis untuk depresi pada hasil pengobatan penyakit Crohn diperlukan dalam menetapkan hubungan kausal dan mengembangkan protokol manajemen yang optimal; (2) Mekanisme biologis; Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk mengklarifikasi mekanisme biologis yang mendasari interaksi antara depresi dan inflamasi pada penyakit Crohn. Hal ini dapat mencakup studi tentang biomarker inflamasi, analisis *microbiome*, dan pencitraan otak fungsional; (3) Fenotipe penyakit: Investigasi tentang bagaimana efek depresi yang bervariasi berdasarkan fenotipe penyakit Crohn (misalnya lokasi penyakit, dan perilaku penyakit) dapat memberikan wawasan untuk stratifikasi risiko dan pengobatan yang lebih baik; (4) Studi longitudinal jangka panjang, disini studi *kohort* jangka panjang diperlukan untuk mengevaluasi dampak trajektori depresi pada perjalanan penyakit Crohn dan untuk mengidentifikasi periode kritis untuk intervensi; dan terakhir (5) Implementasi dan efektivitas biaya: Penelitian tentang implementasi dan efektivitas biaya dari strategi skrining dan manajemen depresi dalam praktek klinis rutin untuk penyakit Crohn diperlukan dalam menginformasikan kebijakan dan pedoman.

Terakhir terkait kesimpulan dari diskusi, disini hasil dari meta-analisis telah memberikan bukti yang kuat bahwa depresi memiliki efek negatif yang signifikan terhadap efektivitas pengobatan penyakit Crohn. Temuan ini menekankan pentingnya pendekatan holistik dalam manajemen penyakit Crohn yang mengintegrasikan perawatan kesehatan mental dengan terapi konvensional. Disini implementasi skrining depresi rutin, intervensi psikologis yang tepat waktu, dan pendekatan pengobatan yang dipersonalisasi dapat meningkatkan hasil pada populasi pasien. Sehingga penelitian lebih lanjut diperlukan untuk mengklarifikasi mekanisme yang mendasari hubungan antar variabel depresi dan efektifitas pengobatan pengobatan penyakit Crohn yang mengembangkan strategi manajemen optimal.

5. KESIMPULAN

Secara ringkas, temuan dalam penelitian ini memberikan analisis komprehensif tentang efek depresi terhadap efektivitas pengobatan penyakit Crohn melalui tinjauan sistematis dan meta-analisis dari 28 studi yang melibatkan total 12.763 pasien. Sehingga dapatlah peneliti

uraikan secara sistematis, temuan utama penelitian ini, antara lain: (1) Pasien Crohn dengan depresi memiliki kemungkinan 35% lebih rendah untuk mencapai remisi klinis dibandingkan dengan pasien tanpa depresi (OR = 0.65, 95% CI: 0.54-0.78); (2) Terdapat resiko kekambuhan 58% lebih tinggi pada pasien dengan depresi (HR = 1.58, 95% CI: 1.32-1.89); (3) Pasien dengan depresi menunjukkan respons klinis yang kurang optimal terhadap pengobatan (OR = 0.71, 95% CI: 0.59-0.85); (4) Efek negatif depresi lebih kuat pada pasien yang menerima terapi biologis dibandingkan dengan terapi konvensional; (5) Faktor-faktor seperti usia, durasi penyakit, dan keparahan penyakit baseline memoderasi hubungan antara depresi dan efektivitas pengobatan.

Selanjutnya, hemat peneliti hasil penelitian ini mempunyai signifikansi dalam bidang gastroenterologi dan psikiatri, meliputi: (1) Temuan ini memberikan bukti kuantitatif yang kuat tentang dampak depresi pada berbagai hasil pengobatan penyakit Crohn, sehingga memperkuat pentingnya pendekatan biopsikososial dalam manajemen penyakit; (2) Temuan ini menyoroti kebutuhan untuk integrasi yang lebih baik antara perawatan kesehatan mental dan manajemen penyakit Crohn, yang dapat mengubah paradigma perawatan dalam kondisi ini; (3) Identifikasi faktor-faktor moderator memberikan wawasan untuk stratifikasi risiko dan pengobatan yang dipersonalisasi, sejalan dengan tren menuju pengobatan presisi dalam gastroenterologi; dan terakhir (4) Hasil penelitian ini menjembatani kesenjangan dalam literatur dengan menyediakan sintesis kuantitatif dari studi-studi terbaru, sehingga memungkinkan estimasi yang lebih akurat tentang besarnya efek depresi pada pengobatan penyakit Crohn.

Berikutnya, berdasarkan temuan dalam penelitian ini, maka peneliti merekomendasikan, dilakukannya: (1) Implementasi skrining depresi rutin sebagai bagian dari penilaian standar untuk semua pasien penyakit Crohn; (2) Pengembangan dan penerapan protokol manajemen terintegrasi yang menggabungkan intervensi psikologis dengan terapi konvensional untuk penyakit Crohn; (3) Peningkatan kolaborasi antara *gastroenterolog*, psikiater, dan penyedia layanan kesehatan mental lainnya dalam perawatan pasien Crohn; (4) Pertimbangan status mental pasien dalam keputusan tentang inisiasi dan pemantauan terapi biologis; (5) Edukasi yang ditingkatkan untuk pasien dan penyedia layanan kesehatan tentang hubungan antara kesehatan mental dan perjalanan penyakit Crohn; serta terakhir (6) Alokasi sumber daya untuk penelitian lebih lanjut mengenai mekanisme yang mendasari interaksi antara depresi dan penyakit Crohn, serta pengembangan intervensi yang ditargetkan.

Terakhir, hasil penelitian ini menegaskan bahwa depresi bukan hanya komorbiditas pada penyakit Crohn, tetapi juga merupakan faktor penting yang mempengaruhi efektivitas pengobatan dan perjalanan penyakit. Sehingga pendekatan holistik yang mempertimbangkan

kesehatan fisik dan mental secara bersamaan sangat penting dalam mengoptimalkan hasil pengobatan pasien. Terakhir, hemat peneliti mengintegrasikan temuan ini ke dalam praktik klinis dan penelitian di masa depan, dapat membuat kita bergerak menuju paradigma perawatan yang lebih komprehensif dan efektif dalam penanganan penyakit Crohn.

REFERENSI

- Ananthakrishnan, A. N., Khalili, H., Pan, A., Higuchi, L. M., de Silva, P., Richter, J. M., ... & Chan, A. T. (2013). Association between depressive symptoms and incidence of Crohn's disease and ulcerative colitis: Results from the Nurses' Health Study. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, *11*(1), 57-62. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2012.08.036>
- Baumgart, D. C., & Sandborn, W. J. (2012). Crohn's disease. *The Lancet*, *380*(9853), 1590-1605. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60026-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60026-9)
- Bonaz, B. L., & Bernstein, C. N. (2013). Brain-gut interactions in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*, *144*(1), 36-49. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2012.10.020>
- Cámara, R. J., Schoepfer, A. M., Pittet, V., Begré, S., von Känel, R., & Swiss Inflammatory Bowel Disease Cohort Study Group. (2011). Mood and nonmood components of perceived stress and exacerbation of Crohn's disease. *Inflammatory Bowel Diseases*, *17*(11), 2358-2365. <https://doi.org/10.1002/ibd.21592>
- Drevets, W. C., Price, J. L., & Furey, M. L. (2008). Brain structural and functional abnormalities in mood disorders: Implications for neurocircuitry models of depression. *Brain Structure and Function*, *213*(1-2), 93-118. <https://doi.org/10.1007/s00429-008-0189-1>
- Engel, G. L. (1977). The need for a new medical model: A challenge for biomedicine. *Science*, *196*(4286), 129-136. <https://doi.org/10.1126/science.881119>
- Feuerstein, J. D., Isaacs, K. L., Schneider, Y., Siddique, S. M., Falck-Ytter, Y., Singh, S., & AGA Institute Clinical Guidelines Committee. (2020). AGA Clinical Practice Guidelines on the management of moderate to severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*, *158*(5), 1450-1461. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.12.007>
- Frolkis, A. D., Vallerand, I. A., Shaheen, A. A., Lowerison, M. W., Swain, M. G., Barnabe, C., ... & Kaplan, G. G. (2019). Depression increases the risk of inflammatory bowel disease, which may be mitigated by the use of antidepressants in the treatment of depression. *Gut*, *68*(9), 1606-1612. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2018-316489>
- GBD 2017 Inflammatory Bowel Disease Collaborators. (2020). The global, regional, and national burden of inflammatory bowel disease in 195 countries and territories, 1990–2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, *5*(1), 17-30. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(19\)30333-4](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(19)30333-4)

- Goodhand, J. R., Wahed, M., Mawdsley, J. E., Farmer, A. D., Aziz, Q., & Rampton, D. S. (2012). Mood disorders in inflammatory bowel disease: Relation to diagnosis, disease activity, perceived stress, and other factors. *Inflammatory Bowel Diseases*, *18*(12), 2301-2309. <https://doi.org/10.1002/ibd.22919>
- Graff, L. A., Walker, J. R., & Bernstein, C. N. (2009). Depression and anxiety in inflammatory bowel disease: A review of comorbidity and management. *Inflammatory Bowel Diseases*, *15*(7), 1105-1118. <https://doi.org/10.1002/ibd.20925>
- Iwata, M., Ota, K. T., & Duman, R. S. (2013). The inflammasome: Pathways linking psychological stress, depression, and systemic illnesses. *Brain, Behavior, and Immunity*, *31*, 105-114. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2012.08.002>
- Keefer, L., & Kane, S. V. (2017). Considering the bidirectional pathways between depression and IBD: Recommendations for comprehensive IBD care. *Gastroenterology & Hepatology*, *13*(3), 164-169.
- Knowles, S. R., Graff, L. A., Wilding, H., Hewitt, C., Keefer, L., & Mikocka-Walus, A. (2018). Quality of life in inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analyses—Part I. *Inflammatory Bowel Diseases*, *24*(4), 742-751. <https://doi.org/10.1093/ibd/izy017>
- Kochar, B., Barnes, E. L., Long, M. D., Cushing, K. C., Galanko, J., Martin, C. F., & Kappelman, M. D. (2018). Depression is associated with more aggressive inflammatory bowel disease. *American Journal of Gastroenterology*, *113*(1), 80-85. <https://doi.org/10.1038/ajg.2017.406>
- Mawdsley, J. E., & Rampton, D. S. (2005). Psychological stress in IBD: New insights into pathogenic and therapeutic implications. *Gut*, *54*(10), 1481-1491. <https://doi.org/10.1136/gut.2004.054050>
- Mikocka-Walus, A., Knowles, S. R., Keefer, L., & Graff, L. (2016). Controversies revisited: A systematic review of the comorbidity of depression and anxiety with inflammatory bowel diseases. *Inflammatory Bowel Diseases*, *22*(3), 752-762. <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000738>
- Mittermaier, C., Dejaco, C., Waldhoer, T., Oefflerbauer-Ernst, A., Miehsler, W., Beier, M., ... & Moser, G. (2004). Impact of depressive mood on relapse in patients with inflammatory bowel disease: A prospective 18-month follow-up study. *Psychosomatic Medicine*, *66*(1), 79-84. <https://doi.org/10.1097/01.PSY.0000106903.22077.4F>
- Panara, A. J., Yarur, A. J., Rieders, B., Proksell, S., Deshpande, A. R., Abreu, M. T., & Sussman, D. A. (2014). The incidence and risk factors for developing depression after being diagnosed with inflammatory bowel disease: A cohort study. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, *39*(8), 802-810. <https://doi.org/10.1111/apt.12674>
- Persoons, P., Vermeire, S., Demyttenaere, K., Fischler, B., Vandenberghe, J., Van Oudenhove, L., ... & Rutgeerts, P. (2005). The impact of major depressive disorder on the short- and long-term outcome of Crohn's disease treatment with infliximab. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, *22*(2), 101-110. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2005.02531.x>

- Porcelli, P., Leoci, C., & Guerra, V. (1996). A prospective study of the relationship between disease activity and psychologic distress in patients with inflammatory bowel disease. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 31(8), 792-796. <https://doi.org/10.3109/00365529609005360>
- Sexton, K. A., Walker, J. R., Graff, L. A., Bernstein, M. T., Beatie, B., Miller, N., & Bernstein, C. N. (2017). Evidence of bidirectional associations between perceived stress and symptom activity: A prospective longitudinal investigation in inflammatory bowel disease. *Inflammatory Bowel Diseases*, 23(3), 473-483. <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000998>
- Tabibian, A., Tabibian, J. H., Beckman, L. J., Raffals, L. L., Papadakis, K. A., & Kane, S. V. (2015). Predictors of health-related quality of life and adherence in Crohn's disease and ulcerative colitis: Implications for clinical management. *Digestive Diseases and Sciences*, 60(5), 1366-1374. <https://doi.org/10.1007/s10620-014-3424-4>
- Torres, J., Mehandru, S., Colombel, J. F., & Peyrin-Biroulet, L. (2017). Crohn's disease. *The Lancet*, 389(10080), 1741-1755. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31711-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31711-1)
- van Langenberg, D. R., Lange, K., Hetzel, D. J., Holtmann, G. J., & Andrews, J. M. (2012). Adverse clinical phenotype in inflammatory bowel disease: A cross sectional study identifying factors potentially amenable to change. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 27(7), 1204-1210. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2011.06995.x>
- Zhang, C., Byrne, G., Lee, T., Singer, J., Giustini, D., & Bressler, B. (2018). Incidence of suicide in inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis. *Journal of the Canadian Association of Gastroenterology*, 1(3), 107-114. <https://doi.org/10.1093/jcag/gwy016>