

INFLAMMATORY BOWEL DISEASE

I Gusti Ayu Mahaprani Danastri; Ida Bagus Darma Putra

Divisi Bedah Digestif/SMF Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran
Universitas Udayana/Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah Denpasar

ABSTRAK

Crohn disease (CD) dan *ulcerative colitis* (UC) adalah gangguan inflamasi kronis pada saluran pencernaan. Secara kolektif, mereka disebut *inflammatory bowel disease* (IBD) dan diperkirakan bahwa 1,5 juta orang Amerika menderita UC dan CD. Etiologi tidak diketahui, meskipun keduanya dianggap muncul dari respon imun yang terganggu terhadap usus individu dengan predisposisi genetik. UC dan CD memiliki angka kekambuhan dan remisi yang signifikan. Intervensi bedah untuk *ulcerative colitis* adalah kuratif untuk penyakit kolon dan keganasan kolon potensial, tetapi tidak kuratif untuk *Crohn disease*.

Kata kunci: crohn disease, ulcerative colitis, inflammatory bowel disease

INFLAMMATORY BOWEL DISEASE

ABSTRACT

Crohn disease (CD) and *ulcerative colitis* (UC) is an chronic inflammation in the gastrointestinal tract. Colecctively, they are called *inflammatory bowel disease* (IBD), and about 1,5 millions people in America suffering from UC and CD. The cause of UC and CD is unknown, but the expert believe that UC and CD are caused by a disturbed immune response in someone who has a genetic predisposition. UC and CD have a significant recurrency and remission rate. Surgery in UC is a curative treatment for colon's disease and a potentially colon's malignancy, but it is not a curative treatment for CD.

Keywords: crohn disease, ulcerative colitis, inflammatory bowel disease

PENDAHULUAN

Crohn disease (CD) dan *ulcerative colitis* (UC) adalah gangguan inflamasi kronis pada saluran pencernaan. Secara kolektif, mereka disebut *inflammatory bowel disease* (IBD) dan diperkirakan bahwa 1,5 juta orang Amerika menderita UC dan CD.^{1,2}

Etiologi tidak diketahui, meskipun keduanya dianggap muncul dari respon imun yang terganggu terhadap usus individu dengan predisposisi genetik. Karakteristik respon inflamasinya berbeda, pada CD biasanya menyebabkan inflamasi transmural dan kadang-kadang terkait dengan granuloma, sedangkan di UC biasanya inflamasi terbatas pada mukosa dan submukosa.^{1,2}

UC dan CD memiliki angka kekambuhan dan remisi yang signifikan, dan dapat mengurangi kualitas hidup selama eksarsetasi penyakit. Ini akan berdampak pada kesehatan psikologis. IBD aktif mengalami lebih besar tingkat distres dan kurangnya pengontrolan diri dibandingkan dengan populasi normal dan pasien dengan IBD inaktif.²

Ekstrapolasi dari US klaim administrasi database menunjukkan bahwa IBD bertanggung jawab untuk 2,3 juta kunjungan ke dokter, 180.000 perawatan rumah sakit, dan biaya \$ 6300000000 per tahun. Telah ada panduan pada manajemen baik UC dan CD yang mengarah pada diagnosis dan pengobatan. Meskipun telah ada beberapa tinjauan sistematis tentang efikasi terapi, tinjauan akan cepat berubah dan perlu kajian literatur yang komprehensif. Sudah dikembangkan protokol yang sistematis mengkaji data pada terapi untuk UC dan CD, baik dalam menginduksi remisi dan mencegah kekambuhan penyakit, dan diharapkan sesuai dengan kriteria standar.²

TEORI DAN KONSEP TENTANG INFLAMMATORY BOWEL DISEASE

Definisi

Inflammatory bowel disease (IBD) merupakan penyakit idiopatik, yang diperkirakan melibatkan reaksi imun dalam tubuh terhadap saluran pencernaan. Dua tipe mayor daripada penyakit ini adalah *Ulcerative Colitis* (UC) dan *Crohn Disease* (CD). Seperti namanya, UC

terbatas pada kolon, sedangkan CD mencakup semua segmen daripada traktus gastrointestinal dari mulut sampai anus.¹

Epidemiologi

Sebelum tahun 1960, insiden UC lebih tinggi dibandingkan CD, namun data terakhir dinyatakan bahwa insiden CD sudah hampir menyamai UC, yang mungkin perubahan data ini disebabkan oleh berkembangnya pengenalan dan penegakkan diagnosis CD.^{1,2}

Diperkirakan sekitar 1-2 juta penduduk di Amerika Serikat mengidap UC ataupun DC, dengan angka insiden sekitar 70-150 kasus per 100000 individu.^{1,2}

Insiden IBD pada ras kulit putih kira-kira lebih tinggi empat kali lipat dibandingkan ras lainnya. Perbandingan insiden antara laki-laki dan perempuan hampir sama untuk UC dan CD, namun pada perempuan sedikit lebih tinggi insidennya.^{1,2}

Kedua tipe IBD ini paling sering didiagnosa pada orang-orang berusia dewasa muda. Insiden paling tinggi dan mencapai puncaknya pada usia 15-40 tahun, kemudian baru yang berusia 55-65 tahun. Namun, pada anak-anak di bawah 5 tahun maupun pada orang usia lanjut terkadang dapat ditemukan kasusnya. Dari semua pasien IBD, 10%-nya berusia kurang dari 18 tahun.^{1,2}

Berdasarkan statistik internasional, insiden IBD sekitar 2,2-14,3 kasus per 100000 orang per tahun untuk UC dan 3,1-14,6 kasus per 100000 orang per tahun untuk CD. Rata-rata, insiden IBD 10 kasus per 100000 orang tiap tahunnya.^{1,2}

Etiologi

Walaupun etiologi sebenarnya tidak pasti, ada penelitian yang memperkirakan teori etiologi IBD, yaitu infeksi spesifik yang persisten, disbiosis (ratio abnormal daripada agen mikroba yang menguntungkan dan komensal yang merugikan), fungsi barrier mukosa yang terganggu, dan *clearance* mikroba yang terganggu.³

Faktor-faktor pencetus yang memungkinkan terjadinya aktivasi respon imun pada IBD adalah organisme patogenik (yang belum dapat diidentifikasi), respon imun terhadap antigen intraluminal (contohnya protein dari susu sapi), atau suatu proses autoimun dimana ada respon imun yang *appropriate* terhadap antigen intraluminal, adapula respon yang *inappropriate* pada antigen yang mirip yang terjadi pada sel epitel intestinal (contohnya perubahan fungsi barrier). Menurut studi prospektif E3N, ditemukan bahwa makan makanan dengan protein hewani yang tinggi (daging atau ikan) berhubungan dengan meningkatnya resiko terjadi IBD.¹

Penderita IBD mungkin memiliki predisposisi genetik terhadap penyakit ini. Beberapa penelitian menemukan kromosom 16 (gen IBD1), yang akhirnya menyebabkan teridentifikasinya gen NOD2 (yang saat ini disebut CARD15) merupakan gen pertama yang secara jelas berhubungan dengan IBD (merupakan gen yang dicurigai berhubungan terhadap CD). Ada juga penelitian yang menemukan kromosom 5 (5q31) dan 6 (6p21 dan 19p) sebagai gen yang dicurigai ada hubungannya dengan IBD. Kesimpulannya, dari semua gen-gen yang berpotensi ini, mereka dikatakan bukan penyebab (kausatif) daripada IBD, namun gen-gen ini mendukung untuk terjadinya IBD (permisif).¹

Resiko berkembangnya UC meningkat pada orang-orang yang tidak merokok, namun bukan berarti dengan merokok dapat menimbulkan perbaikan gejala terhadap

penyakit UC. Sebaliknya, untuk CD insiden lebih tinggi ditemukan pada perokok daripada populasi umum, dan pasien-pasien dengan CD yang tetap melanjutkan merokok akan lebih sedikit responnya terhadap terapi.¹

Patofisiologi

Jalur akhir umum daripada patofisiologi IBD adalah inflamasi pada mukosa traktus intestinal menyebabkan ulserasi, edema, perdarahan, kemudian hilangnya air dan elektrolit.¹

Banyak mediator inflamasi yang telah diidentifikasi pada IBD, dimana mediator-mediator ini memiliki peranan penting pada patologi dan karakteristik klinik penyakit ini. Sitokin yang dikeluarkan oleh makrofag karena respon daripada berbagai rangsangan antigenik, berikatan dengan reseptor-reseptor yang berbeda, kemudian menghasilkan efek-efek autokrin, parakrin, dan endokrin. Sitokin juga akan mendiferensiasikan limfosit menjadi berbagai tipe sel T. Sel T helper tipe 1 (T_H-1) berhubungan dengan CD, sedangkan T_H-2 berhubungan dengan UC. Respon imun inilah yang akan merusak mukosa intestinal dan menyebabkan proses inflamasi yang kronis.¹

Ulcerative Colitis

Pada UC, inflamasi dimulai dari rektum dan meluas sampai kolon bagian proksimal, dengan cepat melibatkan hampir seluruh bagian dari usus besar. Rektum selalu terkena pada UC, dan tidak ada “*skip area*” (area normal pada usus yang diselang-selingi oleh area yang terkena penyakit), dimana *skip area* ini didapatkan pada CD.¹

25% dari kasus UC perluasannya hanya sampai rektum saja dan sisanya, biasanya menyebar ke proksimal dan sekitarnya. Pancolitis terjadi pada 10% dari kasus-kasus yang ada. Usus halus tidak pernah terlibat kecuali jika bagian akhir distal daripada ileum mengalami inflamasi superfisial, maka dapat disebut dengan *backwash ileitis*. Walaupun keterlibatan total dari kolon lebih sedikit, penyakit ini menyerang serentak dan berkesinambungan. Jika UC menjadi kronik, maka kolon akan menjadi kaku (*rigid*), memiliki sedikit *haustral marking*, yang menyebabkan gambaran pipa yang lebam/hitam pada barium enema.¹

Crohn Disease

CD dapat melibatkan bagian manapun daripada saluran pencernaan, mulai dari mulut sampai anus, dan menyebabkan tiga pola penyakit yaitu penyakit inflamasi, striktur, dan fistula. Penyakit ini melibatkan segmen-segmen oleh karena proses inflamasi granuloma nonspesifik. Tanda patologi yang paling penting dari CD adalah transmural, melibatkan seluruh lapisan daripada usus, tidak hanya mukosa dan submukosa, dimana jika mukosa dan submukosa saja merupakan cirri daripada UC. Selain itu, CD tidak berkesinambungan, dan memiliki *skip area* antara satu atau lebih dari area yang terkena penyakit.¹

Jika penyakit ini berlanjut, mukosa akan tampak seperti batu bulat (*cobblestone*) oleh karena ulserasi yang dalam dan longitudinal pada mukosa yang normal. Tiga pola mayor dari keterlibatan terhadap CD adalah penyakit pada ileum dan caecum (40%), penyakit terbatas pada usus halus (30%) dan terbatas pada kolon (25%). *Rectal sparing* khas terjadi pada CD, tetapi tidak selalu terjadi. Namun, komplikasi anorektal seperti fistula

dan abses sering terjadi. Walaupun jarang terjadi, CD dapat melibatkan bagian saluran pencernaan yang lebih proksimal, seperti mulut, lidah, esofagus, lambung dan duodenum.¹

Patogenesis

CD dan UC ditandai oleh meningkatnya rekrutmen dan retensi makrofag efektor, neutrofil, dan sel T ke dalam intestinal yang terinflamasi, dimana mereka akan diaktivasi dan dikeluarkan sitokin-sitokin proinflamasi. Akumulasi sel efektor ini dikarenakan meningkatnya rekrutmen dan menurunnya apoptosis seluler. CD dominan melalui proses yang dimediasi T_H-1 dan T_H-17 , sedangkan UC terlihat sebagai gangguan T_H2 atipikal.³

Manifestasi Klinis

Manifestasi IBD umumnya tergantung pada area mana yang terlibat di saluran pencernaan. Pasien-pasien dengan IBD dapat pula mengalami *Irritable Bowel Syndrome* (IBS), dimana akan terjadi kram perut, kebiasaan buang air besar yang tidak teratur, dan keluarnya mukus tanpa darah atau pus.^{1,5}

Gejala sistemik yang dapat terjadi adalah demam, berkeringat, merasa lemas, dan nyeri sendi. Demam ringan merupakan tanda pertama yang harus diwaspadai, kemudian pasien dapat merasa kelelahan yang berhubungan dengan nyeri, inflamasi, dan anemia. Rekurensi dapat terjadi oleh karena faktor stres emosional, infeksi atau berbagai penyakit akut lainnya, kehamilan, penyimpangan pola makan, penggunaan *cathartic* atau antibiotik, ataupun penghentian penggunaan obat-obatan antiinflamasi atau steroid. Pada anak-anak dapat terjadi keterlambatan tumbuh dan maturasi seksualnya tertunda atau gagal. Pada 10-

20% kasus terdapat manifestasi ekstraintestinal seperti arthritis, uveitis, dan penyakit liver.^{1,5,6}

Berak berdarah, terkadang dengan tenesmus, khas terjadi pada UC, namun pada CD kadang-kadang juga dapat terjadi. Sebagian besar pasien dengan CD dapat mengalami penyakit perianal seperti fistula dan abses, kadang-kadang dapat juga mengalami nyeri perut kanan bawah akut dan demam, mirip apendisitis dan obstruksi intestinal. Tidak jarang pasien didiagnosa dengan IBS sebelum terdiagnosa IBD.^{1,6,7}

Kehilangan berat badan lebih sering terjadi pada CD daripada UC karena terjadinya malabsorpsi yang berhubungan dengan penyakit pada usus halus. Pasien bisa tidak mau makan karena ingin mengurangi gejala yang terjadi. Biasanya, diagnosis dapat ditegakkan hanya setelah beberapa tahun mengalami nyeri perut berulang, demam, dan diare.^{1,6,7}

Pada pemeriksaan fisik, demam, takikardi, dan dehidrasi dapat terjadi pada pasien dengan IBD. Pasien dapat tampak pucat, merupakan tanda anemia. Faktor-faktor inilah yang menjadi patokan untuk menentukan keparahan dari penyakit.^{1,5,6,7}

Nyeri tekan pada abdomen dapat terjadi sebagai tanda dari peritonitis lokal. Pasien dengan megakolon toksik tampak terlihat sepsis, yang ditandai dengan demam tinggi, letargi, menggigil, takikardi, meningkatnya nyeri pada abdomen, dan distensi abdomen.¹

Pasien dengan CD mungkin dapat ditemukan massa pada kuadran perut kanan bawah. Komplikasi (seperti fisura atau fistula perianal, abses, dan prolaps rektum) dapat ditemukan sampai pada 90% pasien dengan CD, dan tanda-tanda yang biasa terjadi adalah kehilangan darah yang tidak biasanya, demam ringan, kehilangan berat badan, dan anemia.^{1,6,7}

Pemeriksaan rektum sering ditemukan berak darah pada pemeriksaan makroskop atau *hemocult*. Pemeriksaan fisik juga sebaiknya dilakukan untuk mencari manifestasi ekstraintestinal seperti iritis, episcleritis, arthritis, dan keterlibatan dermatologi.^{1,6}

Diagnosis

Diagnosis IBD ditegakkan berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik, temuan patologi, radiologi, dan endoskopi. Anamnesis dilakukan dengan menjabarkan keluhan pasien (keluhan dijabarkan pada manifestasi klinis) secara detail, sehingga keluhan pasien dapat dibedakan dengan Irritable Bowel Syndrome (IBS). Faktor-faktor pencetus juga perlu digali pada anamnesis. Pemeriksaan fisik meliputi pemeriksaan fisik secara general dengan tanda-tanda vital, pemeriksaan fisik abdomen dan *rectal toucher*.⁶

Studi laboratorium dapat membantu dalam penatalaksanaan IBD namun sedikit membantu dalam penegakkan diagnosis. Kultur darah dapat positif jika peritonitis maupun colitis fulminan terjadi. Pemeriksaan laboratorium dapat digunakan sebagai penanda adanya inflamasi, menentukan status nutrisi sehingga dapat melihat defisiensi vitamin dan mineral yang penting. Pemeriksaan serologi dapat membantu dalam penegakkan diagnosis IBD dan dapat membedakan CD dari UC.¹

(I) Pemeriksaan feses

Sebelum membuat diagnosis definitif IBD idiopatik, lakukan kultur feses untuk mengevaluasi adanya leukosit, ova, maupun parasit, kemudian kultur bakteri patogen, dan titer *Clostridium difficile*. Minimal pemeriksaan untuk toksin *C difficile* dilakukan pada pasien dengan colitis yang meluas. Amebiasis biasanya susah diidentifikasi dengan pemeriksaan feses, lebih baik dengan pemeriksaan serologi.¹

50-80% kasus ileitis terminal akut disebabkan oleh infeksi *Yersinia enterocolitis*, yang nanti gambarannya adalah pseudoappendicitis. Yersiniosis juga memiliki frekuensi tinggi terjadinya manifestasi sekunder, seperti eritema nodosum dan monoarticular arthritis, yang mirip dengan IBD.¹

(II) Pemeriksaan Darah Lengkap

Komponen darah lengkap yang diperiksa berguna sebagai indikator aktivitas daripada penyakit dan adanya defisiensi vitamin maupun zat besi. Peningkatan jumlah sel darah putih umum pada pasien dengan penyakit inflamasi yang aktif, dan bukan selalu mengindikasikan terjadinya infeksi.^{1,6}

Anemia sering terjadi, baik anemia oleh karena penyakit kronis (biasanya dengan *mean corpuscular volume* [MCV] yang normal) ataupun anemia defisiensi besi (dengan MCV yang rendah). Anemia dapat terjadi oleh karena kehilangan darah yang akut maupun kronik atau karena malabsorpsi (zat besi, folat, vitamin B12) atau karena penyakit kronis.¹

Umumnya jumlah platelet normal, dapat sedikit meningkat jika terjadi inflamasi aktif, khususnya jika terjadi perdarahan pada saluran pencernaan.¹

Laju endap darah (LED) merupakan penanda terjadinya inflamasi, dimana jika terdapat inflamasi akan terjadi peningkatan nilai LED di atas normal. LED dapat digunakan untuk menentukan apakah IBD aktif sedang berlangsung atau tidak. Pasien dengan striktur cicatrix tidak mengalami peningkatan LED.^{1,6}

(III) Pemeriksaan Histologi

Kebanyakan perubahan mukosa yang terlihat pada pasien IBD sifatnya nonspesifik, karena dapat terlihat pada sistem organ manapun yang terjadi proses inflamasi aktif.^{1,6}

UC utamanya melibatkan mukosa dan submukosa, dengan pembentukan abses *crypt* dan ulserasi mukosa. Mukosa secara tipikal terlihat granular dan rapuh. Pada kasus yang lebih parah, terbentuk pseudopolip, yang terdiri dari area dengan pertumbuhan hiperplastik dengan pembengkakan mukosa dikelilingi oleh mukosa yang terinflamasi dengan ulkus yang dangkal. Pada UC yang parah, inflamasi dan nekrosis dapat meluas di bawah lamina propria untuk melibatkan submukosa dan otot-otot sirkuler dan longitudinal, walaupun ini sangat jarang terjadi.¹

Inflamasi pada UC hampir selalu melibatkan rektum dan berkesinambungan, hampir tanpa perluasan pada daerah kolon. Pengecualian dapat terjadi jika inflamasi awal terlihat patchy pada colonoscopy yang dilakukan di awal terjadinya proses UC. Inflamasi intestinal pada UC hanya melibatkan kolon saja, sisanya tidak mengalami inflamasi. Biopsi dapat memperlihatkan adanya infiltrasi neutrofil diikuti dengan abses *crypt* dan distorsi *crypt*. Tidak terjadi granuloma pada UC.¹

Pada CD, yang terlibat adalah seluruh dinding intestinal tidak hanya mukosa dan submukosa seperti yang terjadi pada UC. Pada biopsi biasanya terlihat adanya granuloma, yang biasanya dapat membantu untuk menegakkan diagnosis.^{1,6}

Karena spesimen biopsi biasanya hanya diambil pada jaringan mukosa superficial, sehingga sering sulit menegakkan diagnosis hanya dengan pemeriksaan histologi saja. Namun, penyebab lain dari inflamasi dapat diperkirakan dengan pemeriksaan ini.¹

(IV) Pemeriksaan Serologi

Perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibodies (pANCA) dapat ditemukan pada beberapa pasien dengan UC, dan *anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies* (ASCA) dapat ditemukan pada pasien CD. Kemudian, pada pasien dengan seronegatif terlihat memiliki

insiden yang lebih rendah untuk mengidap penyakit yang resisten. Namun saat ini, marker-marker tersebut sudah tidak cukup sensitive lagi untuk digunakan sebagai *screening test* untuk IBD dan menegakkan diagnosis berdasarkan pemeriksaan serologi saja tidak dibenarkan.^{1,6}

(V) Pemeriksaan Radiologi

1. Upright Chest dan Serial Abdomen

Modalitas ini dilakukan untuk melihat ada tidaknya tanda obstruksi, evaluasi colon yang edema dan ireguler, kadang terlihat pneumatosis coli (udara pada dinding kolon), dan tanda megakolon toksik. Megakolon toksik merupakan komplikasi UC yang mengancam nyawa dan memerlukan tindakan operasi darurat, dan kelainan ini dominan terjadi pada kolon transversum (Gambar 3).^{1,6}

2. Barium Enema

Teknik pencitraan berikut salah satu dari studi pertama untuk melihat karakteristik tipikal daripada IBD. Temuan normal pada barium enema biasanya dapat mengeksklusi UC yang aktif, sedangkan temuan yang abnormal dapat menjadi temuan yang diagnostic (Gambar 4).^{1,6}

Pada barium enema, beberapa temuan abnormal yang dapat dijumpai disebutkan dengan beberapa istilah, yaitu:

- *Lead-pipe* atau *stove-pipe appearance*, menggambarkan UC kronik oleh karena hilangnya *haustreae* kolon.
- *Rectal sparing*, menggambarkan colitis Crohn oleh karena adanya perubahan inflamasi di bagian lain daripada kolon.

- *Thumbprinting*, mengindikasikan adanya inflamasi mukosa (dimana sering juga terlihat pada *abdominal flat plate*).
- *Skip lesion*, menggambarkan area inflamasi yang diselingi dengan area yang terlihat normal, menunjukkan colitis Crohn.

Barium bisa refluks ke ileum terminal pada beberapa kasus, dimana dapat membantu diagnosis CD. Barium enema kontraindikasi terhadap pasien dengan colitis sedang hingga berat, karena resiko perforasi dan dapat mencetuskan megakolon toksik.^{1,6}

3. Computed Tomography Scanning

CT Scan abdomen dan pelvis digunakan secara terbatas untuk diagnosis IBD, namun temuannya sangat menentukan IBD. Penebalan dinding pada CT Scan tidak spesifik dan dapat terjadi bisa karena hanya kontraksi otot polos, khususnya jika tidak ada perubahan inflamasi di ekstraintestinal. Namun, adanya perubahan inflamasi (contohnya *mesenteric fat stranding*) secara signifikan meningkatkan nilai prediktif CT Scan. CT Scan merupakan modalitas yang ideal untuk menentukan apakah pasien memiliki abses dan bisa digunakan sebagai panduan untuk mendrainase abses. Fistula juga dapat dideteksi dengan CT Scan (Gambar 5).^{1,6}

(VI) Colonoscopy

Colonoscopy merupakan modalitas yang paling bernilai untuk diagnosis dan penatalaksanaan IBD, walaupun ada beberapa batasannya. Yang terpenting, tidak semua inflamasi mukosa merupakan IBD idiopatik. Infeksi juga dapat menyebabkan inflamasi, begitu juga diverticulitis dan iskemia (jauh lebih sering didiagnosa pada orang lanjut usia daripada IBD, walaupun memiliki gambaran colonoscopy dan histologi yang mirip).¹

Jika digunakan dengan benar, colonoscopy membantu menentukan luas dan derajat keparahan colitis, membantu dalam penatalaksanaan, dan dapat mengambil sampel jaringan untuk membantu diagnosis. *Colonoscope* dapat meraih ileum terminal dan mengevaluasi inflamasinya untuk membantu diagnosis atau eksklusi CD. Inflamasi kadang-kadang terjadi di ileum terminal pada pasien dengan UC.¹

Colonoscopy atau sigmoidoscopy dapat memperlihatkan bahwa rektum hampir selalu terlibat pada UC, namun sering bertahan pada CD, dimana umumnya lebih dominan pada kolon kanan. Penyakit dapat hanya terbatas pada rektum (proctitis), pada rektum, sigmoid dan kolon descendens (colitis kiri), atau seluruh kolon (pancolitis). UC tidak melibatkan segmen lain dari traktus gastrointestinal. Colectomy merupakan terapi yang kuratif.^{1,5,6,7}

Colonoscopy dapat juga digunakan sebagai intervensi terapi pada pasien dengan IBD. Yang paling sering adalah dilasi (pembesaran) striktur pada pasien dengan CD. Striktur pada kolon, anastomosis, hingga usus halus dapat didilasi menggunakan dilator pneumatic. Injeksi steroid intralesi (bisa dengan triamsinolon 5 mg pada keempat kuadran) dapat membantu mencegah reformasi striktur.^{1,6,7}

Intervensi dengan colonoscopy harus hati-hati pada pasien IBD. Resiko yang biasa terjadi adalah reaksi terhadap medikasi, perdarahan, dan perforasi. Resiko perdarahan meningkat dengan adanya inflamasi. Resiko perforasi meningkat terutama pada pasien dengan penggunaan steroid jangka panjang (Gambar 6 dan Gambar 7).^{1,7}

(VII) Sigmoidoscopy fleksibel

Modalitas ini digunakan untuk persiapan diagnosis pada pasien dengan perdarahan rektum atau diare kronis. Namun karena terbatasnya panjang pipa (60 cm) alat ini hanya dapat membantu mendiagnosis UC distal atau proctitis, bukan pancolitis.¹

Dengan prosedur diagnostik di atas, maka diharapkan diagnosis dapat ditegakkan dan setelah ditegakkan, maka perlu dievaluasi derajat keparahan penyakit IBD, baik UC maupun CD (Tabel 2).

Sedangkan pada CD, derajat keparahan dijabarkan per definisi, yaitu:⁷

- Ringan – Sedang, yaitu pasien masih dapat mentoleransi makanan per oral, tidak ada manifestasi dehidrasi maupun toksisitas (seperti demam tinggi, kaku, lemas), tidak ada nyeri perut, massa yang nyeri, obstruksi, atau penurunan berat badan > 10%.
- Sedang – Berat, yaitu pasien yang gagal merespon terapi atau pasien dengan gejala-gejala yang lebih menonjol, yaitu demam, penurunan berat badan yang signifikan, nyeri perut, mual atau muntah intermiten (tanpa tanda-tanda obstruksi), atau anemia yang signifikan.
- Berat – Fulminan, yaitu pasien dengan gejala yang menetap walaupun dengan terapi steroid, atau pasien dengan gejala demam tinggi, muntah persisten, ada tanda obstruksi intestinal, nyeri “*rebound*”, cachexia, atau ditemukannya abses.
- Remisi, yaitu pasien yang asimtomatik atau tanpa *sequealae* inflamasi, juga pasien yang respon terhadap intervensi medis akut atau telah melakukan pembedahan dengan reseksi tanpa ditemukannya gejala sisa, dan pasien juga tidak tergantung terhadap steroid untuk mempertahankan kondisinya yang membaik.

Diagnosis Banding

Menurut *Guideline World Gastroenterology Organization* tahun 2010 direkomendasikan untuk mengeksklusi schistosomiasis kronik dan amebiasis dalam diagnosis banding UC. Untuk diagnosis banding CD, yang perlu dieksklusi adalah amebiasis kronik, infeksi *Yersinia* kronik, limfogranuloma venereum, aktinomikosis, diverticulitis kronis, *Behcet disease*, *nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID) enteropathy*.^{5,6,7}

Penatalaksanaan

Penatalaksanaan IBD dapat dengan terapi obat-obatan, pembedahan, maupun kombinasi keduanya (lebih sering kombinasi). Pendekatan terapi farmakologi pada pasien IBD yaitu terapi berdasarkan gejala dan pendekatan secara *step-wise* dengan obat-obatan sampai respon yang diharapkan tercapai.^{1,2}

(I) Terapi simtomatis

Karena biasanya pasien IBD memiliki gejala seperti diare, spasme atau nyeri, ketidaknyamanan epigastrium, maka diberikan obat-obatan seperti antidiare, antispasmodic, pereda asam lambung, dan lain-lain.^{1,2,5,6,7}

Loperamide dan kombinasi antara diphenoxylate dan atropine berguna untuk penyakit yang ringan dengan tujuan mengurangi pergerakan usus dan urgensi rektum. Cholestyramine mengikat garam empedu sehingga berguna untuk mengurangi diare pada pasien dengan CD yang sudah direseksi ileumnya. Terapi antikolinergik dicyclomide dapat membantu mengurangi spasme intestinal.^{1,2}

Obat-obatan ini bukan tanpa komplikasi, dan harus hati-hati penggunaannya. Antidiare dan antikolinergik harus dihindari untuk penyakit akut yang parah, karena obat-

obat ini dapat mencetuskan terjadinya megakolon toksik. Hindari juga penggunaan narkotik dalam waktu jangka panjang untuk penatalaksanaan nyerinya. Suplemen zat besi perlu ditambahkan jika terdapat perdarahan rektum yang signifikan.^{1,2,6}

(II) Terapi Step-Wise

Pendekatan secara *step-wise* digunakan dengan cara memakai obat yang paling ringan (atau sementara) terlebih dahulu, jika obat itu gagal, obat-obatan pada tahap berikutnya yang digunakan.¹

- Step I Aminosalisilat

Aminosalisilat digunakan untuk menangani perluasan IBD dan mempertahankan remisi. Tidak ada aminosalisilat yang dibuktikan memiliki efikasi yang lebih baik untuk pengobatan UC maupun CD dibandingkan terapi lainnya. Terapi dengan obat ini lebih efektif pada pasien dengan UC dibandingkan CD, namun dapat mencegah rekurensi pada pasien CD yang sudah ditangani dengan pembedahan.^{1,2}

- Step IA Antibiotik

Metronidazole dan ciprofloxacin merupakan antibiotik tersering yang digunakan pada pasien IBD. Pada beberapa penelitian, terapi antituberkulosis, makrolid, fluoroquinolone dan rifaximin (monoterapi maupun kombinasi) dapat menginduksi remisi pada CD maupun UC yang aktif. biasanya pasien dengan UC menggunakan antibiotik untuk perioperatif, sedangkan pada CD antibiotik digunakan pada berbagai indikasi, paling sering adalah penyakit perianal. Bisa juga untuk fistula, masa inflamatorik pada abdomen, dan ileitis. Antibiotik ini banyak memiliki berbagai efek samping yang potensial seperti mual, diare, anoreksia, infeksi monial (candida), dan neuropati perifer.^{1,2}

- Step II Kortikosteroid

Kortikosteroid merupakan agen anti inflamasi yang bekerja dengan cepat dan indikasinya untuk IBD yaitu pada penyakit dengan perluasan akut saja, tidak untuk mempertahankan remisi. Penggunaan kortikosteroid dibatasi oleh karena berbagai efek sampingnya, terutama pada penggunaan jangka panjang. Komplikasi potensial dari penggunaan kortikosteroid antara lain abnormalitas keseimbangan cairan dan elektrolit, osteoporosis, nekrosis aseptik, ulkus peptikum, katarak, disfungsi neurologi dan endokrin, komplikasi infeksius, dan gangguan psikiatri (termasuk psikosis).^{1,2,6}

Rute administrasi kortikosteroid yaitu:

- Intravena, contohnya methylprednisolone, hydrocortisone. Biasanya digunakan untuk pasien dengan sakit yang parah dengan dosis awal biasanya 40 mg setiap 6 jam untuk methylprednisolone, atau 100 mg tiap 8 jam untuk hidrokortison, kemudian dosis selanjutnya di-*tapering*.¹
- Oral, contohnya prednisone, prednisolone, budesonide, deksametason. Dosisnya bervariasi, yang sering adalah prednisone 10-40 mg per hari untuk perluasan IBD sedang. Budesonide merupakan kortikosteroid sintetis yang digunakan untuk CD dengan keterlibatan pada ileum maupun ileocecum. Preparat ini tidak efektif untuk UC.^{1,2}
- Topikal (enema, supositoria, preparat foam)
Preparat ini digunakan pada pasien dengan penyakit pada kolon distal, untuk penyakit yang aktif, dan sedikit peranannya untuk mempertahankan remisi. Preparat ini efektif untuk IBD ringan sampai sedang dengan keterlibatan pada kolon distal. Cortenema, Cortifoam, dan supositoria Anusol-HC digunakan untuk penyakit pada bagian distal seperti proctitis dan proctosigmoiditis.¹
- Step III Immune modifier

6-MP dan azathioprine digunakan pada pasien IBD dengan remisi yang sulit dipertahankan hanya dengan aminosalisilat saja. Terapi ini bekerja dengan menyebabkan reduksi jumlah limfosit sehingga onsetnya menjadi lebih lambat (dua sampai tiga bulan). Preparat ini digunakan paling sering untuk pasien dengan penyakit yang refraktorius, terapi primer untuk fistula, dan mempertahankan remisi. Sebelum memulai terapi ini, pasien dianjurkan untuk melakukan pemeriksaan genotip atau fenotip thiopurine methyltransferase (TPMT) karena resiko terjadinya leukopenia yang parah (menyebabkan komplikasi sepsis), juga diperlukan *monitoring* terhadap parameter darah setiap bulannya, dan tes fungsi hati juga perlu secara intermiten.^{1,2,6}

- Step IV Terapi eksperimental

Terapi eksperimental yang digunakan pasien dengan CD yaitu methotrexate, thalidomide, dan IL-11. Sedangkan untuk UC yang digunakan cyclosporine A, nicotine patch, butyrate enema, dan heparin. Terapi oksigen hiperbarik dapat juga membantu terapi IBD yang tidak responsive dengan terapi lain.^{1,2}

(III) Intervensi Pembedahan

Pendekatan dengan terapi pembedahan pada IBD bervariasi tergantung pada penyakitnya. Yang terpenting, UC merupakan penyakit yang dapat disembuhkan dengan pembedahan karena terbatas pada kolon. Sedangkan CD yang dapat melibatkan seluruh segmen saluran pencernaan dari mulut sampai anus, pembedahan dengan reseksi bukan merupakan terapi yang kuratif. Perlu diingat juga, intervensi pembedahan yang berlebihan dapat menyebabkan *crippling short bowel syndrome*.^{1,2,5,7}

Ulcerative Colitis

Pertimbangkan intervensi pembedahan pada pasien yang gagal dengan terapi obat-obatan, karena pembedahan merupakan terapi kuratif untuk penyakit pada kolon dan keganasan kolon yang potensial. Indikasi colectomy adalah sebagai berikut:^{1,5,6}

- Inflamasi yang sulit dikontrol
- Dysplasia *high* ataupun *low-grade*
- Adanya striktur
- Terdapat efek samping yang signifikan terhadap terapi farmakologi
- Kualitas hidup buruk (tidak dapat diterima) oleh karena UC.

Pilihan pembedahan bervariasi. Saat ini ada dua pilihan yang paling sering, proctocolectomy dengan ileostomy dan colectomy total dengan anastomosis ileoanal.^{1,5}

Crohn Disease

Pembedahan pada CD paling sering dilakukan untuk terapi komplikasi penyakit (seperti striktur, fistula, perdarahan) dibandingkan dengan penyakit itu sendiri. Kurang lebih 50% pasien dengan CD memerlukan intervensi pembedahan. Walaupun pembedahan merupakan pilihan terapi yang penting untuk CD, pasien perlu diberi edukasi bahwa pembedahan ini bukan terapi yang kuratif dan kemungkinan timbul kembali (rekurensi) tinggi.^{1,6,7}

Pasien dengan striktur cicatrix yang sangat pendek dapat dikerjakan strikturoplasti *bowel-sparing*. Untuk pasien dengan penyakit kolon proksimal atau ileum distal, dapat dikerjakan anastomosis ileorektum atau ileokolon. Pilihan operasi untuk pasien dengan fistula perianal yang parah adalah diverting ileostomy atau colostomy.^{1,7}

Komplikasi Inflammatory Bowel Disease

Banyak komplikasi yang berhubungan dengan IBD yang dapat terjadi baik pada UC maupun pada CD. Komplikasi ekstraintestinal dapat terjadi kira-kira 20% dari pasien dengan IBD. Pada beberapa kasus, komplikasi tersebut dapat lebih menjadi masalah dibandingkan penyakitnya sendiri. Komplikasi intestinal yang dapat terjadi adalah striktur, fistula dan abses, perforasi, megakolon toksik, dan keganasan.^{1,6}

Komplikasi ekstraintestinalnya yaitu *cripling* osteoporosis, hiperkoagulasi, anemia, batu empedu, cholangitis sklerotik primer, *aphthous ulcer*, iritis (uveitis), episkleritis, dan komplikasi pada kulit seperti pyoderma gangrenosum dan eritema nodosum.^{1,6,7}

Banyak pasien mengalami lebih dari satu komplikasi ekstraintestinal. Faktor resiko mengalami komplikasi adalah riwayat keluarga dan fase aktif dari penyakit CD saja. Tidak ada faktor resiko yang signifikan untuk pasien dengan UC.^{1,7}

Prognosis Inflammatory Bowel Disease

UC dan CD memiliki angka mortalitas yang hampir sama. Walaupun mortalitas UC menurun dalam 40-50 tahun terakhir ini, namun kebanyakan studi menyatakan bahwa adanya peningkatan mortalitas yang berhubungan dengan IBD. Penyebab tersering kematian pada pasien IBD adalah penyakit primer, yang diikuti dengan keganasan, penyakit tromboemboli, peritonitis dengan sepsis, dan komplikasi pembedahan.^{1,6}

Pasien dengan IBD akan lebih mudah menuju ke arah keganasan. Pasien dengan CD memiliki angka yang lebih tinggi untuk terjadinya keganasan pada usus halus. Pasien dengan pancolitis, khususnya UC, akan beresiko lebih tinggi berkembang menjadi

malignansi kolon setelah 8-10 tahun. Standar terkini untuk *screening* adalah mendeteksi dengan colonoscopy dalam interval 2 tahun saat pasien mengidap penyakit tersebut.¹

Morbiditas jangka panjang dapat terjadi akibat dari komplikasi terapi obat-obatan, khususnya penggunaan steroid jangka panjang.¹

RINGKASAN

Inflammatory Bowel Disease (IBD) adalah penyakit idiopatik, mungkin melibatkan reaksi kekebalan tubuh terhadap saluran intestinal. Ada dua jenis utama dari IBD adalah *ulcerative colitis* (UC) dan *Crohn disease* (CD). Seperti namanya, *ulcerative colitis* terbatas pada usus besar. *Crohn disease* dapat melibatkan setiap segmen dari saluran gastrointestinal (GI) dari mulut ke anus.

Ada kecenderungan genetik untuk IBD. Pasien dengan IBD lebih rentan berkembang menjadi keganasan. *Crohn disease* dapat mempengaruhi bagian manapun dari saluran pencernaan dari mulut ke anus, melibatkan “*skip lesion*” dan transmural.

Ulcerative colitis dan *Crohn disease* memiliki banyak manifestasi ekstraintestinal. Manifestasi ekstraintestinal IBD termasuk iritis, episkleritis, arthritis, dan keterlibatan kulit, serta pericholangitis dan sclerosing cholangitis. Gejala sistemik yang umum di IBD dan termasuk demam, berkeringat, malaise, dan artralgia.

Rektum selalu terlibat dalam *ulcerative colitis*, dan penyakit ini terutama melibatkan lesi yang berkesinambungan dari mukosa dan submukosa. Ketika pasien dengan gejala yang aktif, yaitu menunjukkan inflamasi yang signifikan, penyakit ini dianggap dalam tahap aktif (pasien mengalami perluasan IBD).

Tanda *stove-pipe* terlihat pada barium enema adalah karena *ulcerative colitis* kronis, di mana usus menjadi tabung yang kaku dan pendek, yang tidak memiliki tanda-tanda *haustral*. Pada *Crohn disease*, tanda *string* (pita sempit barium mengalir melalui daerah yang meradang atau terluka) di ileum terminal biasanya diamati pada radiografi. Ketika tingkat peradangan kurang (atau tidak ada) dan pasien biasanya tanpa gejala, maka penyakit pasien adalah dianggap berada dalam remisi. Pada beberapa pasien, bukti objektif untuk aktivitas penyakit harus dicari sebelum memberikan obat dengan efek samping yang signifikan, karena pasien dengan IBD dapat mengalami *irritable bowel syndrome*.

Meskipun *ulcerative colitis* dan *Crohn disease* memiliki perbedaan yang signifikan, banyak (tetapi tidak semua) dari penanganan yang tersedia untuk satu kondisi juga efektif untuk yang lain. Intervensi bedah untuk *ulcerative colitis* adalah kuratif untuk penyakit kolon dan keganasan kolon potensial, tetapi tidak kuratif untuk *Crohn disease*.

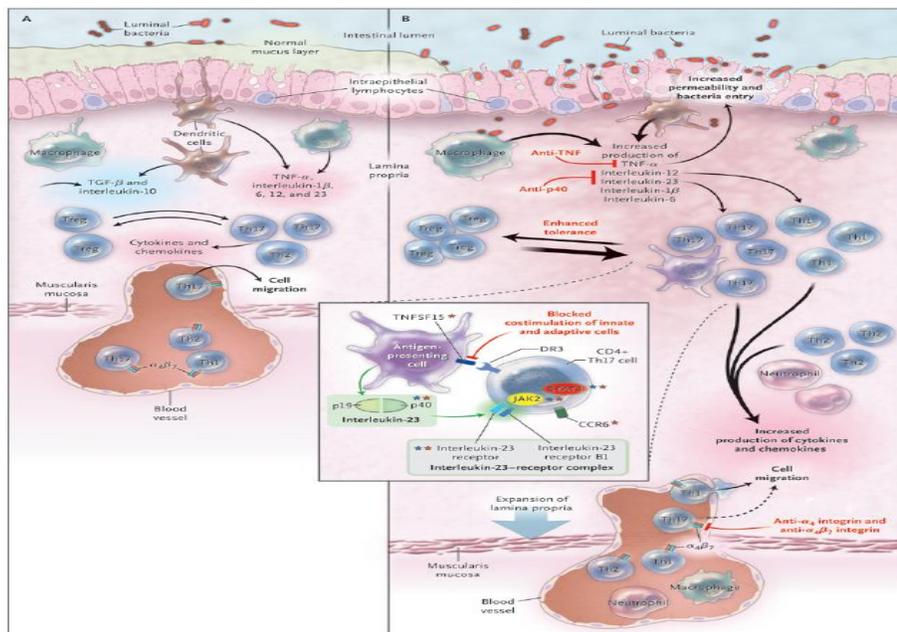
DAFTAR PUSTAKA

1. Rowe WA. Inflammatory Bowel Disease. Available at: <http://emedicine.medscape.com>. Last update: June 30, 2011. Accessed at: July 30, 2011.
2. Talley NJ, Abreu MT, Achkar JP, Bernstein CN, Dubinsky MC, Hanauer SB, Kane SV, Sandborn WJ, Ullman TA, Moayyedi P. An Evidence-Based Systemic Review on Medical Therapies for Inflammatory Bowel Disease. *Am J Gastroenterol* 2011; 106:S2 – S25.
3. Sartor RB. Mechanism of Disease: pathogenesis of Crohn's disease and ulcerative colitis. *NCP Gast Hep* 2006; 3(7):390-407.
4. Abraham C. Mechanism of Disease: Inflammatory Bowel Disease. *N Engl J Med* 2009; 361:2066-78.

5. Kefalides PT, Hanauer SB. Ulcerative Colitis: diagnosis and management. Available at: www.turner-white.com. Last Update: 2002. Accessed at: July 30, 2011.
6. Longmore M, Wilkinson IB, Turmezei T, Cheung CK. Oxford Handbook of Clinical Medicine. 7th ed. New York: Oxford United Press Inc; 2007: p.264-267.
7. Hanauer SB, Sandborn W. Management of Crohn's disease in Adults. Am J Gastroenterol 2001; 96:635-643.
8. de Saussure P, Soravia C. Crohn's Disease. N Engl J Med 2005; 352:21.
9. Sanchez W, Loftus EV. Fistulizing Crohn's Disease. N Engl J Med 2002; 347(6):416.



Gambar 1. Gambaran inflamasi di ileum terminal pada colonoscopy.¹



Gambar 2. Orang sehat (Panel A) dan peradangan usus (Panel B).⁴

Tabel 1. Perbedaan Fitur Chron Disease dengan Ulcerative Colitis.¹

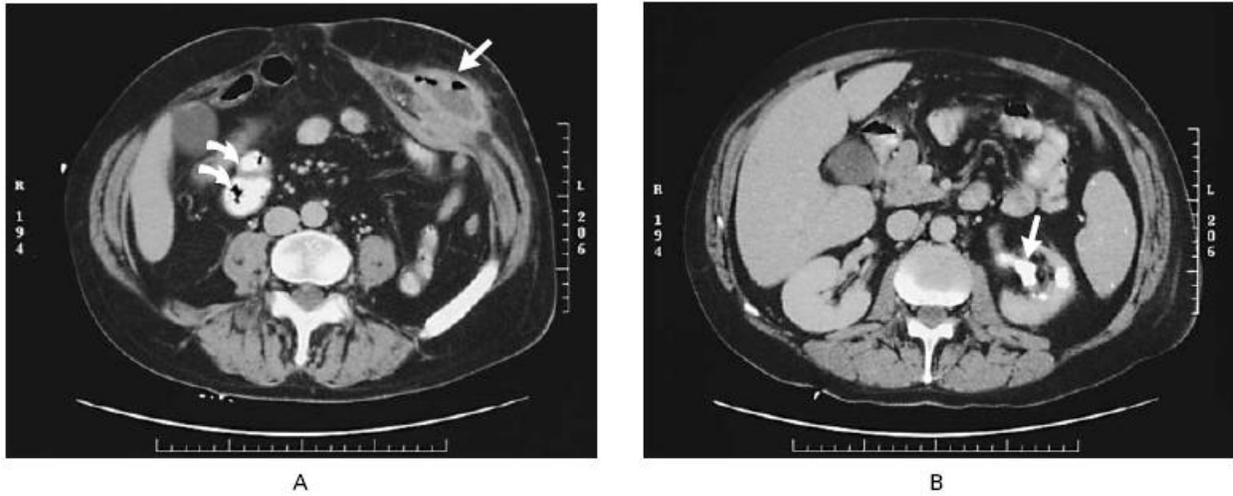
Fitur	Crohn Disease	Ulcerative Colitis
<i>Skip area</i>	Sering	Tidak pernah
Mukosa <i>cobblestone</i>	Sering	Jarang
Keterlibatan transmural	Sering	Kadang-kadang
<i>Rectal sparing</i>	Sering	Tidak pernah
Keterlibatan perianal	Sering	Tidak pernah
Fistula	Sering	Tidak pernah
Striktur	Sering	Kadang-kadang
Granuloma	Sering	Kadang-kadang



Gambar 3. Megakolon toksik.¹



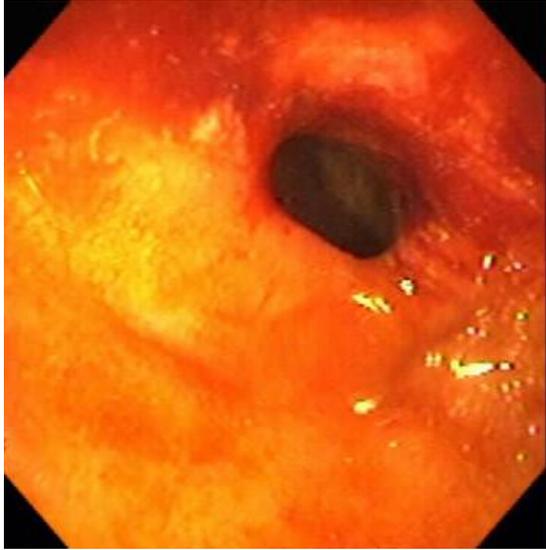
Gambar 4. Gambaran traktus sinus yang berhubungan dengan striktur pada kolon *descending* dan striktur lainnya di kolon transversum melalui pencitraan barium enema.⁸



Gambar 5. CT abdomen CD kronik yang aktif. Ditemukan pula abses dinding abdomen dengan *air-fluid level* oleh karena fistula enterokutaneous (Panel A). Terdapat calculi Staghorn pada ginjal kiri oleh karena komplikasi infeksi saluran kemih kronis (Panel B).⁹



Gambar 6. Colitis berat pada colonoscopy yang ditandai dengan mukosa yang rapuh dan ada perdarahan aktif.¹



Gambar 7. Gambaran striktur di ileum terminal pada colonoscopy. Terlihat segmen yang menyempit dan relatif sedikit inflamasi aktifnya, mengindikasikan ini merupakan striktur cicatrix.¹

Tabel 2. Derajat Keparahan UC (kriteria Truelove dan Witts).⁶

Parameter	Ringan	Sedang	Berat
Buang air besar per hari	<4	4-6	>6
Perdarahan rektum	Sedikit	Sedang	Banyak
Suhu tubuh	apireksi	37,1-37,8°C	>37,8°C
Denyut nadi	<70 x/menit	70-90 x/menit	>90 x/menit
Hemoglobin	>11 g/dl	10,5-11 g/dl	<10,5 g/dl
Laju endap darah	<30 mm/jam		>30 mm/jam