

PENDEKATAN DIAGNOSTIK DAN TERAPI DIARE KRONIS

NGP Cilik Wiryani, I Dewa Nyoman Wibawa
Bagian/SMF Ilmu Penyakit Dalam FK Unud/RS Sanglah, Denpasar

SUMMARY

DIAGNOSTIC APPROACH AND TREATMENT OF CHRONIC DIARRHEA

Diarrhea is defined as a change in bowel habit, with an increase in stool frequency or fluidity or both, more than 3 times daily or stool weight > 200 g/day. Acute diarrhoea if it is less than 2 weeks of duration, persistent if between 2-4 weeks in duration, and Chronic if it is more than 4 weeks in duration. Diarrhoea is a common problem around the world. Chronic diarrhea more complex about diagnosis and treatment than acute one. The pathophysiological mechanisms chronic diarrhoea divided into major group osmotic, secretory and inflammatory. A careful history will often suggest the diagnosis and direct investigations. Physical examination more useful to measure the severity of diarrhoea rather than suggest the cause of chronic diarrhoea. Initial investigation include blood test, serology for celiac disease, stool examinations. Small intestinal and colon disease need for enteroscopy, capsule endoscopy, sigmoidoscopy, colonoscopy, many test for non invasive for malabsorption. In specific clinical conditions need specific examination too. Small Intestinal Bacterial Overgrowth can be diagnosed directly by culture from aspiration of duodenal fluid or indirectly by using breath test. Bile acid malabsorption can be diagnosed by measured bile acid radioactively labelled measured of metabolite serum, and bile acid excretion. Lactose malabsorption can be diagnosed by lactose assay, breath test (hydrogen ¹⁴C Lactose and ¹³C lactose). Increasing orocaecal transit time diagnosed by using barium study, radionuclide scintigraphy, lactose hydrogen breath test. Chronic diarrhoea due to increasing hormones producing tumours diagnosed by measured increasing level of hormones in to serum. Investigations patients with chronic diarrhoea available in the ambulatory or hospitalised patients. Treatment of chronic diarrhoea depends on the specific aetiology and may be curative, suppressive or empirical.

Keywords: chronic diarrhea, diagnostic approach

PENDAHULUAN

Diare didefinisikan sebagai buang air besar yang tidak berbentuk atau dalam konsistensi cair dengan frekwensi yang meningkat, umumnya frekwensi > 3 kali/hari, atau dengan perkiraan volume tinja > 200 gr/hari.¹⁻³ Durasi diare sangat menentukan diagnosis, diare akut jika durasinya kurang dari 2 minggu, diare persisten jika durasinya antara 2-4 minggu, dan diare kronis jika durasi lebih dari 4 minggu.² Diare merupakan permasalahan yang umum diseluruh dunia, dengan insiden yang tinggi baik di negara industri maupun di

negara berkembang. Biasanya ringan dan sembuh sendiri, tetapi diantaranya ada yang berkembang menjadi penyakit yang mengancam nyawa.¹ Diare juga dikatakan penyebab morbiditas, penurunan produktifitas kerja, serta pemakaian sarana kesehatan yang umum.^{4,5} Diseluruh dunia lebih dari 1 milyar penduduk mengalami satu atau lebih episode diare akut pertahun. Di USA 100 juta orang mengalami episode diare akut pertahun. Statistik populasi untuk kejadian diare kronis belum pasti, kemungkinan berkaitan dengan variasi definisi dan sistem pelaporan, tetapi frekuensinya juga cukup tinggi. Di USA prevalensinya berkisar antara 2 –

7%. Sedangkan dinegara Barat, frekwensinya berkisar antara 4-5%. Pada populasi usia tua, termasuk pasien dengan gangguan motilitas, didapatkan prevalensi yang jauh lebih tinggi yaitu 7 –14%.^{6,7}

Diare akut jelas masalahnya baik dari segi patofisiologi maupun terapi. Hal ini berbeda dengan diare kronis yang diagnosis maupun terapinya lebih rumit dari diare akut. Bahkan dilaporkan sekitar 20% diare kronik tetap tidak dapat diketahui penyebabnya walaupun telah dilakukan pemeriksaan intensif selama 2 – 6 tahun.^{8,9} Diare kronik bukan suatu kesatuan penyakit, melainkan suatu sindrom yang penyebab dan patogenesisnya multikompleks. Mengingat banyaknya kemungkinan penyakit yang dapat mengakibatkan diare kronik dan banyaknya pemeriksaan yang harus dikerjakan maka dibuat tinjauan pustaka ini untuk dapat melakukan pemeriksaan lebih terarah.

ETIOLOGI

Kemungkinan penyebab diare kronik sangat beragam, dan tidak selalu disebabkan kelainan pada usus. Di negara maju, sindrom usus iritatif dan penyakit radang usus non spesifik (*inflammatory bowel disease*) merupakan penyebab utama diare kronik^{5,6}. Dinegara berkembang infeksi dan parasit masih menjadi penyebab tersering. Diare kronis dapat terjadi pada kelainan endokrin, kelainan pankreas, kelainan hati, infeksi, keganasan, dan sebagainya.^{9,11,12} Berdasarkan mekanisme patofisiologi yang mendasari terjadinya, diare kronis diklasifikasikan menjadi 3 golongan yaitu: diare sekretorik, diare osmotik dan diare inflamasi. Klasifikasi lain ada juga yang membagi menjadi 3 jenis yaitu diare cair (*watery diarrhea*), yang mencakup diare sekretorik dan diare osmotik, diare inflamasi dan diare berlemak (*fatty diarrhea*).^{6,9}

Diare sekretorik terjadi karena gangguan transportasi cairan dan elektrolit melewati mukosa enterokolik. Ditandai diare cair, dengan volume feces

yang besar, tanpa rasa nyeri dan menetap dengan puasa. Diare osmotik terjadi bila ada asupan makanan, penyerapan yang berkurang, *solute* osmotik aktif dalam lumen yang melampaui kapasitas resorpsi kolon. Kandungan air feces meningkat sebanding dengan jumlah solut. Diare osmotik ditandai keluhan yang berkurang saat puasa dan menghentikan agen penyebab. Diare inflamasi umumnya disertai dengan nyeri, demam, perdarahan, atau tanda inflamasi yang lainnya. Mekanismenya tidak hanya melalui eksudasi saja, tergantung lokasi lesi, dapat melalui malabsorpsi lemak, gangguan absorpsi air dan atau elektrolit dan hipersekresi atau hipermotilitas karena pelepasan cytokines dan mediator inflamasi yang lain. Ditandai dengan adanya leukosit atau protein yang berasal dari leukosit seperti calprotectin pada analisa feces. Proses inflamasi yang berat dapat menyebabkan terjadi kehilangan protein eksudatif yang memicu terjadinya edema anasarka.^{2,4}

Berdasarkan mekanisme patofisiologi yang mendasari terjadinya diare kronis, maka penyebab utama diare kronis adalah sebagai berikut :

a. Diare cair (*watery diarrhea*):

Diare osmotik: osmotik laxative, malabsorpsi karbohidrat

Diare sekretorik:

Sindrom kongenital, misalnya congenital chloridorhea. Toksin bakterial, ileal malabsorpsi asam empedu ileum. *Inflammatory bowel disease* (IBD) terdiri dari kolitis ulseratif, dan penyakit Chron's, kolitis mikroskopis, dan divertikulitis. Vaskulitis, keracunan dan obat. Penyalahgunaan laxative (*stimulant laxative*). Gangguan motilitas atau regulasi berupa diare *postvagotomy*, *postsympathectomy*, diabetes autonomik neuropati, *irritable bowel syndrome*.

Penyakit endokrin:

Hipertiroidism, Addison's disease, gastrinoma, VIPoma, somatostatinoma, carcinooid sindrom, mastosistosis, feokromasitoma.

Tumor lain: karsinoma kolon, limfoma, villous adenoma.

Diare sekretorik idiopatik: diare sekretorik epidemik (Brained), idiopatik diare sekretorik sporadik.

b. Diare inflamasi

Inflammatory bowel disease: colitis ulserative, penyakit Chron's, diverticulitis, ulcerative jejunoileitis.

Penyakit infeksi:

Kolitis pseudomembranosa.

Infeksi bakteri *invasive* seperti TBC, yersinosis.

Infeksi viral ulseratif: citomegalo, herpes simplek

Infeksi parasit invasif: amebiasis, strongiloides.

Kolitis iskemik, kolitis radiasi, keganasan (karsinoma kolon, limfoma).

c. Diare berlemak (*fatty diarrhea*)

Sindrom malabsorpsi

Penyakit mukosa (*celiac sprue, whipple disease*).

Sindrom usus pendek, pertumbuhan bakteri berlebih diusus halus (SIBO), iskemik mesenterik.

Maldigesti: insufisiensi eksokrin pankreas, konsentrasi asam empedu liminal inadekuat.^{1,8}

PENDEKATAN DIAGNOSTIK

Mengingat penyebabnya yang begitu beragam, kita harus berhati-hati dalam memilih macam pemeriksaan.

a. Anamnesis

Anamnesis yang lengkap sangat penting dalam *assessment* penderita dengan diare kronis. Dari anamnesis dapat diduga gejala timbul dari kelainan organik atau fungsional, membedakan malabsorpsi kolon atau bentuk diare inflamasi, dan menduga penyebab spesifik. Gejala mengarah dugaan organik jika didapatkan diare dengan durasi kurang dari 3 bulan, predominan *nocturnal* atau kontinyu, disertai penurunan berat badan yang signifikan.^{1,6} Malabsorpsi sering disertai dengan steatore, dan tinja pucat dan dalam volume yang besar. Bentuk

inflamasi atau sekretorik kolon ditandai dengan pengeluaran tinja yang cair disertai dengan darah atau lendir.^{3,6} Faktor risiko spesifik yang meningkatkan dugaan diare organik antara lain:⁶

1. Riwayat keluarga: terutama keganasan, penyakit celiac, *inflammatory bowel disease*.
2. Riwayat operasi sebelumnya: reseksi ekstensif ileum dan kolon kanan menyebabkan diare karena penurunan jumlah permukaan absorpsi, peningkatan malabsorpsi karbohidrat dan lemak, penurunan *transit time*, malabsorpsi asam empedu. Pertumbuhan bakteri berlebih juga dapat terjadi pada situasi ini, terutama pada operasi *bypass* seperti pada operasi lambung, dan *bypass* jejunoileal pada obesitas. Reseksi pendek pada ileum terminal menimbulkan *bile acid diarrhea* yang terjadi setelah makan dan biasanya berespon terhadap puasa dan *colestyramine*. Diare kronis juga dapat terjadi setelah cholezystektomy melalui mekanisme peningkatan transit usus, malabsorpsi asam empedu dan peningkatan siklus enterohepatik asam empedu.
3. Penyakit pankreas sebelumnya.
4. Penyakit sistemik: tirotoksikosis dan penyakit parathyroid, diabetes mellitus, penyakit kelenjar adrenal, dan sklerosis sistemik dapat menjadi predisposisi diare melalui berbagai mekanisme termasuk efek endokrin, disfungsi autonomik, pertumbuhan bakteri berlebih diusus halus dan pemakaian obat-obatan.
5. Alkohol: diare banyak terjadi pada pemakai alkohol. Mekanismenya meliputi transit usus yang cepat, penurunan aktifitas disakaridase usus, dan penurunan fungsi pankreas.
6. Obat-obatan: lebih dari 4% kasus diare kronis terjadi karena obat-obatan, terutama produk yang mengandung magnesium, antihipertensi, *non steroid anti inflammatory drugs* (NSAIDs), *theophyline*, antibiotik, antiaritmia dan anti neoplastik agen.

7. Perjalanan luar daerah dalam waktu dekat atau sumber infeksi potensial terhadap gastrointestinal yang patogen.
8. Pemakaian antibiotik dan infeksi *clostridium difficile*
9. Defisiensi laktase
Perlu juga di cari anamnesis khusus tentang kemungkinan diare kronis yang terjadi pada pada penderita dengan infeksi HIV/ AIDS.¹⁴

b. Pemeriksaan Fisik

Pemeriksaan fisik lebih berguna untuk menentukan keparahan diare dari pada menemukan penyebabnya. Status volume dapat dicari dengan dengan mencari perubahan ortostatik tekanan darah dan nadi. Demam dan tanda lain toksisitas perlu dicari dan dicatat. Pemeriksaan fisik abdomen dengan melihat dan meraba distensi usus, nyeri terlokalisir atau merata, pembesaran hati atau massa, dan mendengarkan bising usus¹⁵.

Perubahan kulit dapat dilihat pada mastositosis (urtikaria pigmentosa), amiloidosis berupa papula berminyak dan purpura pinch. Tanda limfadenopati menandakan AIDS atau limfoma^{10,11}. Tanda-tanda arthritis mungkin dijumpai pada *inflammatory bowel disease*. Pemeriksaan rektum dapat memperjelas adanya inkontinensia feces.

c. Pemeriksaan awal (*initial investigation*)

Tes darah

Abnormalitas pada penapisan awal seperti laju endap darah yang tinggi, anemia, albumin darah yang rendah memperkuat dugaan adanya penyakit organik. Penapisan dasar untuk dugaan malabsorpsi meliputi hitung darah lengkap, urea dan elektrolit, tes fungsi hati, vitamin B12, folat, calsium, feritin, laju endap darah, c- reaktif protein, tes fungsi tiroid.^{6,9}

Tes serologi untuk penyakit Celiac

Penyakit Celiac merupakan penyebab enteropati usus kecil terbanyak dinegara barat, yang ditandai dengan diare karena steatore dan malabsorpsi. Penapisan serologi menggunakan Ig A *antiendomysium antibody* (EMA) atau *anti retikulin antibody*.^{3,6}

Pemeriksaan tinja

Sulit untuk menilai diare hanya berdasarkan anamnesis saja. Inspeksi feces merupakan pemeriksaan yang sangat membantu. Pemeriksaan feces dibedakan menjadi tes spesifik dan tes non spesifik. Pemeriksaan spesifik diantaranya tes untuk enzim pankreas seperti elastase feces. Pemeriksaan non spesifik diantaranya osmolalitas tinja dan perhitungan osmotik gap mempunyai nilai dalam membedakan diare osmotik, sekretorik dan diare factitious. Osmolalitas feces yang rendah < 290 mosmol/kg menandakan kontaminasi urine, air atau intake cairan hipotonik berlebihan. Osmolalitas cairan feces sama dengan serum jika pasien menggunakan laksansia, daire osmotik atau diare sekretorik. Fekal osmotik gap dapat dihitung berdasarkan rumus $290 - 2x$ (konsentrasi natrium + kalium). Konsentrasi natrium dan kalium feces diukur pada cairan feces setelah homogenisasi dan sentrifugasi. Osmotik gap dapaat dipergunakan untuk memperkirakan peranan elektrolit dan non elektrolit dalam terjadinya retensi air didalam lumen intestinal. Pada diare sekretorik elektrolit yang tidak diabsorpsi mempertahankan air dalam lumen, sedangkan pada diare osmotik komponen non elektrolit yang menyebabkan retensi air. Osmotik gap pada diare osmotik >125 mosmol/kg, sedangkan pada diare sekretorik < 50 mosmol/kg.^{6,9} Pada diare kronik dengan dugaan penyebab agen infeksius dilakukan kultur feces dan pemeriksaan mikroskopis. Infeksi oleh protozoa seperti amoeba

dan giardia lamblia dapat menimbulkan diare yang kronis. Pemeriksaan tinja segar dalam 3 kali ulangan untuk menemukan telur, kista, parasit masih merupakan alat diagnostik utama dengan sensitifitas 60 – 90%.^{6,11} Pemeriksaan darah samar digunakan secara luas untuk skreening keganasan. Petanda inflamasi gastrointestinal pada feses seperti laktoferin, calprotectin sedang dalam penelitian, belum diperkenalkan dalam klinis praktis.^{4,6}

Diare “factitious”

Diare “factitious” yang disebabkan pemakaian laksansia, atau penambahan urine atau air pada spesimen feses secara sengaja merupakan penyebab umum diare kronis dinegara barat, dengan angka kejadian mencapai 15%. Hal ini merupakan bagian dari *Munchausen syndrome* yaitu penolakan terhadap peningkatan berat badan atau bulimia. Penderita biasanya perempuan, dengan riwayat gangguan psikiatri, gangguan makan dan mempunyai pandangan yang salah mengenai bentuk dan ukuran badan. Diare yang terjadi dapat berupa diare osmotik maupun sekretorik. Tes laboratorium untuk diare karena pemakaian laksansia meliputi : Barium enema untuk tes kolon katartik (kolon kanan tanpa haustra). Sigmoidoskopi untuk menemukan secara langsung melanosis kolon (kadang-kadang merupakan varian normal. Pengukuran alkalinisasi tinja untuk mendeteksi phenophthalein, anthraquinon, bisacodyl menjadi biru ungu. Spektrofotometri atau khromatografi dari urine atau cairan feses, dapat mendeteksi anthraquinon, phenophthalein, bisacodyl. Pengukuran osmolalitas feses berguna jika <250 mOsm/Kg. Pengukuran natrium dan kalium feses. Osmotik gap feses >50 mosm/kg, pengukuran kadar magnesium feses, kadar sulfat dan fosfat.^{1,6,7}

PENYAKIT MUKOSA USUS HALUS DAN USUS BESAR

Enteroskopi dan kapsul endoskopi

Enteroskopi diindikasikan untuk perdarahan gastrointestinal tersamar (*occult bleeding*) yang tidak ditemukan pada endoskopi konvensional. Untuk konfirmasi diagnostik radiologis pada kecurigaan lesi jejunum atau ileum. Juga berperan untuk evaluasi penderita dengan malabsorpsi dan diare yang tidak dapat dijelaskan pada penderita imunokompromise, dengan melakukan biopsi standar pada jejunum proksimal. Enteroskopi dilakukan dibawah lidungan anestesi, dengan atau tanpa intubasi melalui jalur oral atau anal.¹⁷⁻²⁰

Kapsul endoskopi ditujukan untuk diagnosis kondisi saluran cerna seperti perdarahan, malabsorpsi, nyeri perut, penyakit Chron’s, enteritis infeksius, celiac sprue dan dan ulserasi yang diinduksi obat. Kapsul endoskopi memakai kamera video, dengan kapsul berukuran 11 – 30 mm, berisikan kamera, sumber cahaya, radio transmitter dan battery. Pasien cukup menelan kapsul endoskopi dan kamera akan merekam dan mentransmisikan gambar sepanjang gastrointestinal pada alat perekam yang dipakai dipinggang.^{18,19,20}

Kolonoskopi dan sigmoidoskopi

Pada sebagian besar penderita diare kronis pemeriksaan endoskopi diperlukan, walupun dugaan penyebabnya adalah malabsorpsi. Sigmoidoskopi rigid tanpa persiapan dapat dilakukan pada penderita rawat jalan untuk menilai dengan cepat rektum dan feses.⁶ Fleksibel sigmoidoskopi lebih dipilih karena dapat mencapai sigmoid dan kolon desenden sekaligus dapat melakukan biopsi untuk pemeriksaan histopatologi. Diare juga dapat disebabkan oleh keganasan kolorektal. Dalam hal ini kolonoskopi diperlukan untuk skreening, diagnostik dan eksklusi atau konfirmasi diagnostik kondisi lain seperti kolitis mikroskopik, limfositik dan collagenous kolitis.^{3,6} Walaupun diagnosis dapat

dilakukan dengan fleksibel sigmoidoskopi, tetapi dengan banyaknya kasus negatif palsu, direkomendasikan pengambilan bahan dari kolon asenden dan kolon transversum. Endoskopi saluran cerna atas hanya memberikan sedikit informasi dalam upaya diagnostik penderita dengan diare kronik yang terjadi karena dugaan malabsorpsi. Pemeriksaan radiologi seperti barium *follow through* atau barium enteroclysis pada beberapa kasus juga dikatakan masih diperlukan untuk melengkapi kolonoskopi maupun ileoskopi. Saat ini diperkenalkan pemeriksaan dengan sel berlabel *technetium hexamethyl-propyleneamine oxime* (Tc-HMPAO) sebagai pemeriksaan invasif untuk mengetahui inflamasi intestinal dengan sensitifitas yang hampir sama dengan *barium follow trough* dalam mendiagnosis penyakit Chron's pada ileum terminal.⁶

Tes non invasif untuk malabsorpsi

Pendekatan pemeriksaan untuk malabsorpsi meliputi pengukuran substansi tidak terserap dalam darah, urine, atau deteksi bahan tersebut dalam feses. Untuk malabsorpsi lemak, dilakukan pemeriksaan lemak feses dengan pengukuran lemak tidak terserap pada feses tampung selama 3 hari. Metode alternatif dengan analisa kandungan lemak pada feses 1 kali tampung atau analisis berlabel radioaktif terhadap produk hidrolisis lemak pada tes nafas (*breath test*). Tes nafas meliputi ¹⁴C-triolein atau trigliserid berlabel ¹³C untuk substrat. Sensitifitasnya rendah untuk malabsorpsi lemak yang ringan maupun sedang. Pengecatan dengan sudan III dapat sebagai tes kualitatif.^{3,6} Tes untuk malabsorpsi protein jarang dikerjakan karena sulit dan *unreliable*. Metode yang dikenal ada 2 yaitu feses clearance $\alpha 1$ anti tripsin atau albumin berlabel radiokatif, dan hanya dapat dikerjakan pada tingkat laboratorium.⁶

Pada diare malabsorpsi yang terjadi karena dugaan insufisiensi pankreas, diperlukan pemeriksaan khusus baik bersifat invasif ataupun non invasif. Penderita steatore karena insufisiensi pankreas

mempunyai hasil abnormal pada semua tes fungsi pankreas. Pengobatan dengan suplementasi enzim pankreas merupakan alternatif untuk perkiraan fungsi pankreas. Metode ini sangat mahal dan tidak selalu dapat mengatasi diare yang terjadi, sehingga pendekatan diagnosis ini tidak dianjurkan. Tes fungsi pankreas invasif antara lain tes untuk mengukur fungsi eksokrin dengan analisis aspirasi cairan duodenum setelah stimulasi sekresi pankreas mempergunakan sekretin, dengan atau tanpa cholestokinin, atau setelah perangsangan tidak langsung dengan tes makanan standar. Tes makanan dengan glukosa, minyak jagung dan casilan diberikan secara oral kemudian dilakukan 4 kali aspirasi tiap 30 menit dan dikumpulkan dalam es untuk menilai aktifitas *triptik*. Tes ini sangat tergantung faktor diluar pankreas seperti lambung, fungsi vagus, dan pengeluaran sekretin dan cholecistokinin endogen.^{6,15} Pemeriksaan imaging dengan USG, *computerised tomography*, *endoscopic retrograde cholangiopancreatograph* (ERCP), dan *magnetic resonance Cholangiopancreaticography* (MRCP). ERCP merupakan pemeriksaan baku untuk diagnosis pankreatitis kronis dan menilai abnormalitas morfologi saluran pankreas.⁶

Pemeriksaan fungsi pankreas yang non invasif dapat dilakukan dengan pemeriksaan enzim serum. Pemeriksaan ini terbatas nilainya karena penurunan enzim serum baru terjadi pada penyakit yang sudah sangat lanjut. Pemeriksaan enzim ini meliputi lipase, tripsin/tripsinogen, dan amilase. Pemeriksaan lain dengan tes feses terhadap enzim pankreas meliputi kimotripsin, lipase dan elastase. Elastase feses dianggap marker yang sesuai untuk menilai insufisiensi pankreas, karena tidak mengalami degradasi selama perjalanan dalam saluran cerna dan kadar dalam feses 5 –6 kali kadar dalam getah duodenum. Pemeriksaan enzim elastase ini dapat dilakukan dengan metode ELIZA menggunakan 2 monoklonal *antibody*.⁶

INVESTIGASI DIARE KRONIS YANG TERJADI KARENA KONDISI SPESIFIK

a. Pertumbuhan bakteri berlebihan dalam usus halus (*small intestinal bacterial overgrowth*)

Walaupun makanan bersifat nonsteril dan dikolon terdapat bakteri dalam jumlah yang besar $10^9 - 10^{12}$ *coloni forming unit/ml*, secara normal dalam usus halus hanya terdapat sedikit kolonisasi bakteri. Keasaman lambung, peristaltik usus, dan katup ileocaecal menjaga gradient bakterial normal antara oroduodenal dan ileokolik, dengan konsentrasi normal pada jejunum proksimal $<10^4$ CFU/ml. Beberapa kondisi dapat memicu terjadinya pertumbuhan bakteri berlebihan yaitu sindrom dengan dismotilitas usus terkait penyakit sistemik antara lain diabetes mellitus, skleroderma, pseudoobstruksi usus dan gangguan anatomi karena tindakan operasi atau striktur usus halus.⁶

Kesulitan menegakkan diagnosis terjadi karena terbatasnya alat diagnostik yang standar. Pemeriksaan baku adalah dengan kultur aspirasi cairan usus halus. Dengan kriteria positif jika didapatkan 10^6 organisme/ml baik bakteri aerob maupun anaerob. Pemeriksaan alternatif dengan tes nafas (*breath test*) garam empedu ¹⁴C-*glycocholate breath test*, yang didasarkan kemampuan bakteri anaerob untuk mendekonyugasi garam empedu setelah absorpsi menjadi CO₂ berlabel yang bisa diukur dalam udara ekspirasi. Hanya saja tes ini tidak dapat membedakan pertumbuhan bakteri berlebih yang berasal dari kerusakan ileum, sehingga sensitifitasnya rendah.⁶

b. Malabsorpsi garam empedu

Pasien dengan penyakit Chron's, abnormalitas ileum terminal atau menjalani reseksi, kolesistektomi, post diare infeksius dan diare idiopatik mempunyai risiko mengalami malabsorpsi garam empedu. Penilaian malabsorpsi dilakukan dengan pengukuran garam

empedu berlabel radioaktif, pengukuran metabolit serum dan pengukuran ekskresi garam empedu. Pemeriksaan berupa pengukuran kadar ¹⁴C glucocholate pada feses 48 – 72 jam setelah pembebanan ingesti oral marker tersebut. Jika pemeriksaan tersebut tidak memungkinkan dapat dipertimbangkan terapi percobaan dengan colestiramin.^{3,6}

c. Malabsorpsi laktose

Laktase merupakan enzim yang bertanggung jawab untuk hidrolisis laktose diet, yang terdapat pada mikrovili enterosit usus halus. Defisiensi laktase menyebabkan terjadinya malabsorpsi laktose dengan manifestasi klinis diare osmotik ringan. Defisiensi laktase terjadi primer karena kelainan kongenital atau sekunder karena penyakit usus halus seperti penyakit celiac, gastroenteritis, dan pemakai steroid anti inflamasi.^{1,6}

Berbagai metode dapat dilakukan untuk mendiagnosis kelainan ini antara lain: *assay lactase* mukosa, tes nafas (hydrogen ¹⁴C Laktose dan ¹³ C laktose) dan tes laktose toleran dengan mengukur kadar glukose dan galaktose serum akibat pembebanan laktose oral. Hanya saja belum satupun pemeriksaan tersebut dianggap standar baku.^{3,6}

d. Peningkatan transit usus

Berbagai kondisi berhubungan dengan diare dapat terjadi karena abnormalitas motilitas usus dan peningkatan transit usus. Kondisi ini meliputi post operasi (vagotomi, gastrectomi), kelainan endokrin (karsinoid, hipertiroidism dan diabetes), bahkan kondisi fungsional seperti *irritable bowel syndrome* (IBS). Kemampuan untuk membuktikan kontribusi gangguan motilitas terhadap terjadinya diare terbatas karena kondisi ini terjadi oleh penyebab yang multifaktor. Diare sendiri dapat meningkatkan transit intestinal dan *transit time* bervariasi pada individu

normal, sehingga tidak dapat ditetapkan nilai normal sebagai acuan.^{2,6} Pemeriksaan yang dapat dipakai menentukan *transit time oro-caecal* (OCTT) meliputi barium studi, *scintigraphy radionucleid*, tes nafas (*breath test*) laktose hidrogen.⁶

e. Tumor yang menghasilkan hormon

Diare karena tumor yang menghasilkan hormon yang berasal dari jaringan pankreas jarang dijumpai. Prevalensinya 10/juta penduduk. Termasuk diantaranya gastrinoma, *vasoactive intestinal peptide* (VIPomas), glukagonoma. Konfirmasi diagnosis untuk masing-masing kondisi tersebut harus didapatkan peningkatan konsentrasi hormon-hormon tersebut dalam serum. Tumor yang menghasilkan VIP dicurigai pada diare sekretorik dengan volume yang besar > 1liter/hari, dehidrasi dan hipokalemi. Nilai normal serum VIP 170 pg/ml. Diduga diare karena tumor penghasil VIP jika didapatkan konsentrasi VIP 675 –965 pg/ml. Kemungkinan gastrinoma jika didapatkan nilai gastrin 1000 pg/ml (nilai normal 150 pg/ml), diperkuat dengan produksi basal asam lambung > 150mmol/jam⁶.

Evaluasi penderita dengan diare kronis dapat dengan kondisi pasien rawat jalan atau sedang dalam perawatan dirumah sakit. Evaluasi penderita rawat jalan dilakukan dalam 2 tahap yaitu:

Tahap 1:

Pemeriksaan tinja:

Tes untuk leukosit feses, telur dan parasit 3 kali (sebelum barium studi) dan toxin C difficile, pengukuran pH, berat feses dalam gram selama 24 jam, lemak dalam 72 jam saat pasien mengkonsumsi lemak 75-100 gr/hr.

Pemeriksaan darah:

Darah lengkap dan hitung differensial, laju endap darah, elektrolit, blood urea nitrogen, kreatinin, TSH, tiroksin,gastrin. Jika diare lebih dari 1liter/hari terutama dengan hipokalemia periksa vasoaktif intestinal polipeptida, substansi P, kalsitonin dan histamin.

Pemeriksaan radiologis:

Foto polos abdomen, barium studi untuk saluran cerna atas, usus halus dan kolon.

Lain-lain: petunjuk diet, misalnya diet bebas laktose

Endoscopi: sigmoidoscopy dan biopsi

Tahap 2: (jika pemeriksaan tahap 1 tidak berhasil menentukan diagnosa)

Pemeriksaan feses: Pemerikaan antigen giardia dengan *immunosorbent assay*, alkalinisasi, pengukuran kadar natrium,kalium, sulfat dan fosfat.

Pemeriksaan urine: kromatografi untuk mendeteksi *bisacodyl*, *phenophthalein*, anthraquinon.

Pemeriksaan radiologis: enteroclistis, CT scan abdomen.

Endoscopi: kolonoskopi dan ileoskopi dengan biopsi (untuk kolitis sisi kanan, amebiasis, Chron's, kolitis mikroskopis dan kollagenus).

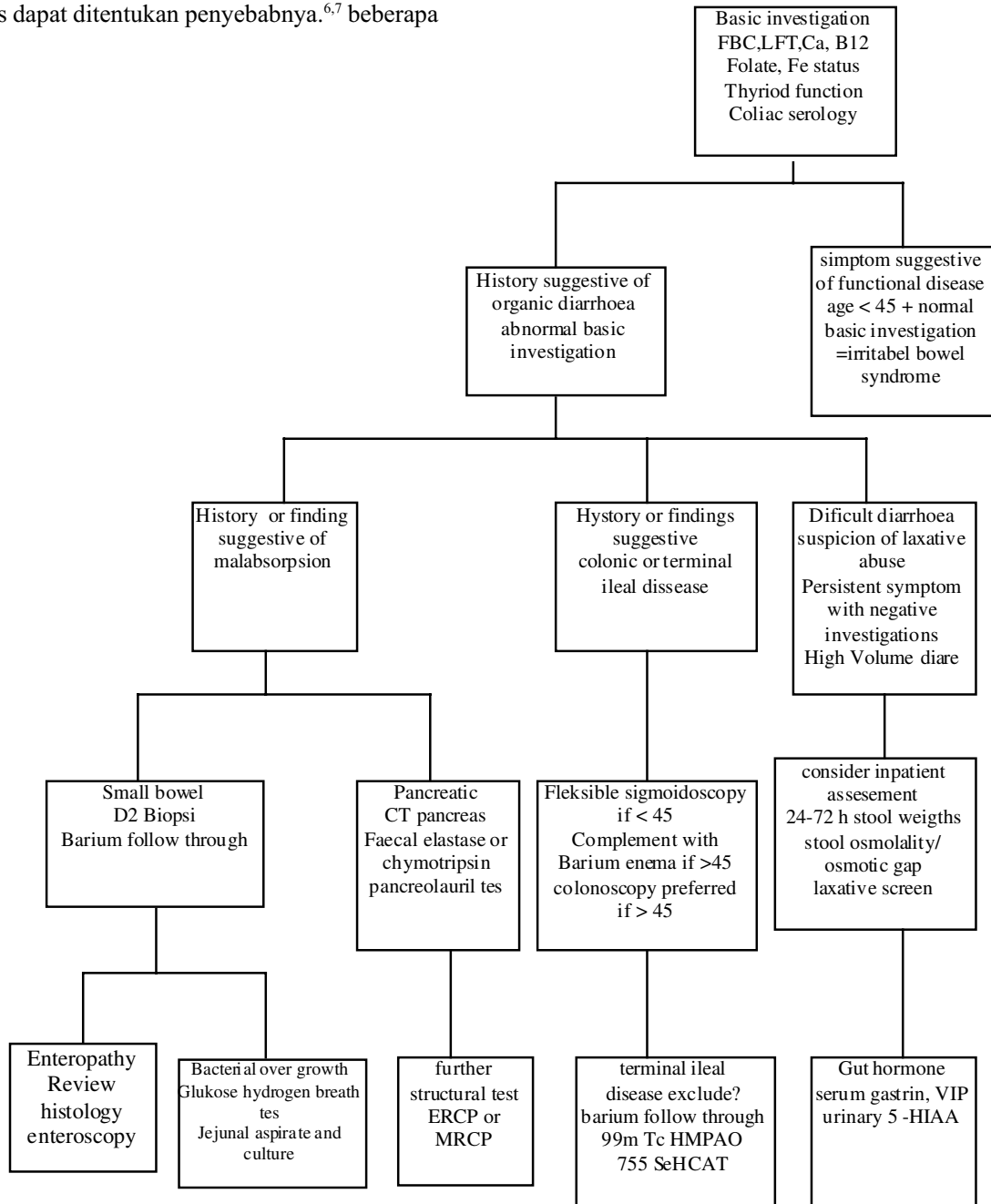
Pemeriksaan lain: test untuk *bile acid* atau tes nafas untuk *bacterial overgrowth*.^{6,7}

Evaluasi penderita dengan rawat inap diperlukan karena banyak diagnosis belum dapat ditegakkan disebabkan pengumpulan feses yang kurang memadai pada pasien rawat jalan. Langkah-langkah evaluasi meliputi: Hari 1: konfirmasi, *review* hasil pemeriksaan rawat jalan. Hari ke 2 – 4: puasa 72 jam dengan hidrasi intravena, jika diare berhenti dalam 24 jam pertama, hentikan puasa.

Diare sekretori tidak berhenti dengan puasa, tapi berlanjut dengan > 200 gr feses/hari, monitoring berat feses/hari. Hari 5 – 8: diet 75 – 100 gr lemak/24 jam, monitor rata-rata berat feses 24 jam dan kandungan lemak hari 6,7,8. Dengan langkah ini 90% pasien dengan diare kronis dapat ditentukan penyebabnya.^{6,7} beberapa

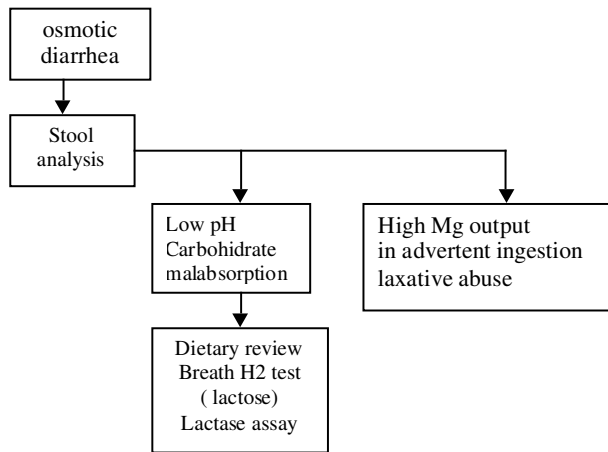
algoritme pendekatan diagnosis penderita dengan diare kronis tampak seperti berikut :

Pedoman diagnostik diare kronis⁶

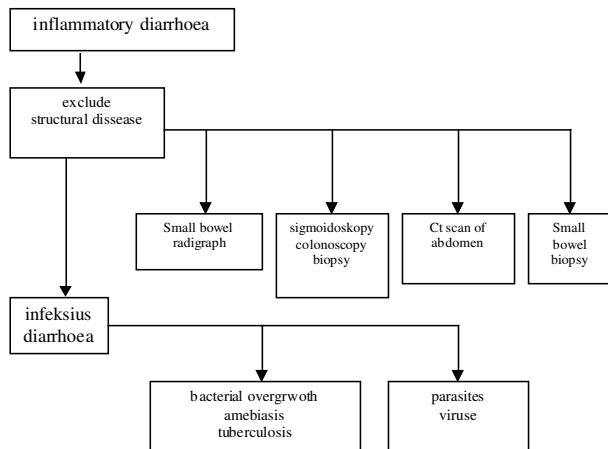


Gambar 1. Flowchart evaluasi diare kronis berdasarkan jenis-jenis diare¹⁵

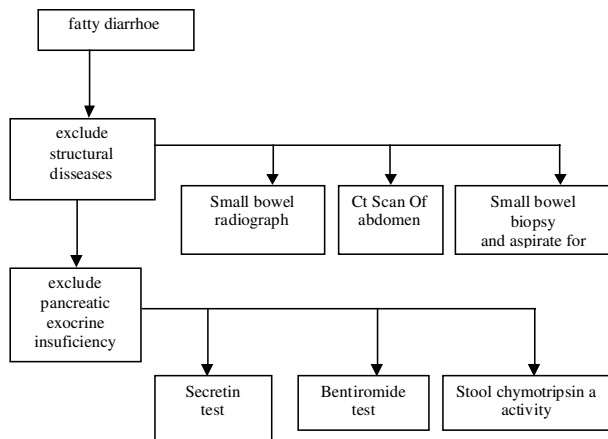
a. Diare osmotik



b. Flowchart untuk diare imflamasi



Flowchart untuk diare berlemak



PENGOBATAN

Pengobatan untuk diare kronis tergantung etiologi spesifik, mungkin bersifat kuratif, supresif, atau empiris.¹ Jika penyebabnya dapat ditentukan dapat dilakukan terapi kuratif, seperti reseksi pada karsinoma kolorektal. Pada penyakit *whipple*, pengobatan berupa antibiotik, terutama tetrasiklin, trimetoprim sulfamethoxazole dan ampicilin juga berhasil memberikan perbaikan.³ Pada diare karena pertumbuhan bakteri berlebih diusus halus, diterapi dengan antibiotika. Pilihan adalah tetrasiklin. dapat pula diberikan metronidazole, ciprofloxacin, neomycin, doxysiklin, atau amoksisilin.^{3,21,22} Untuk berbagai kondisi klinis, diare dapat dikontrol dengan supresi terhadap mekanisme yang mendasari. meliputi eliminasi laktose dari diet pada diare karena defisiensi laktase, eliminasi gluten pada *celiac sprue*, adsorvent agent seperti cholestiramin pada malabsorpsi garam empedu, penghambat pompa proton seperti omeprazole pada hipersekresi lambung pada kasus gastrinoma, dan substitusi enzim pankreas pada kasus dengan insufisiensi pankreas.^{1,14}

Pengobatan penderita IBD pada prinsipnya bertujuan untuk menurunkan atau menghilangkan gejala, untuk memperbaiki kualitas hidup penderita. Pemilihan obat berdasarkan beratnya gejala dan efek samping obat. Terapi berupa 5 ASA dan kortikosteroid. Khusus pada penyakit Chron's, diberikan antibiotika berupa metronidazole, ciprofloxacin atau kombinasi keduanya. Pada IBD yang *intractable*, pilihan terapi dengan agen immunosupresan berupa azathioprin, methotrexate, mercaptopurine atau cyclosporin. Terapi yang sedang dicobakan adalah penghambat sintesis leukotrien, misalnya zileuton terbukti efektif untuk IBD. Demikian pula antibodi monoklonal terhadap TNF (*tumor necrosis factor*) dan beberapa sitokin imflamasi. Pada beberapa studi, tacrolimus juga bermanfaat dalam pengobatan IBD.^{3,23}

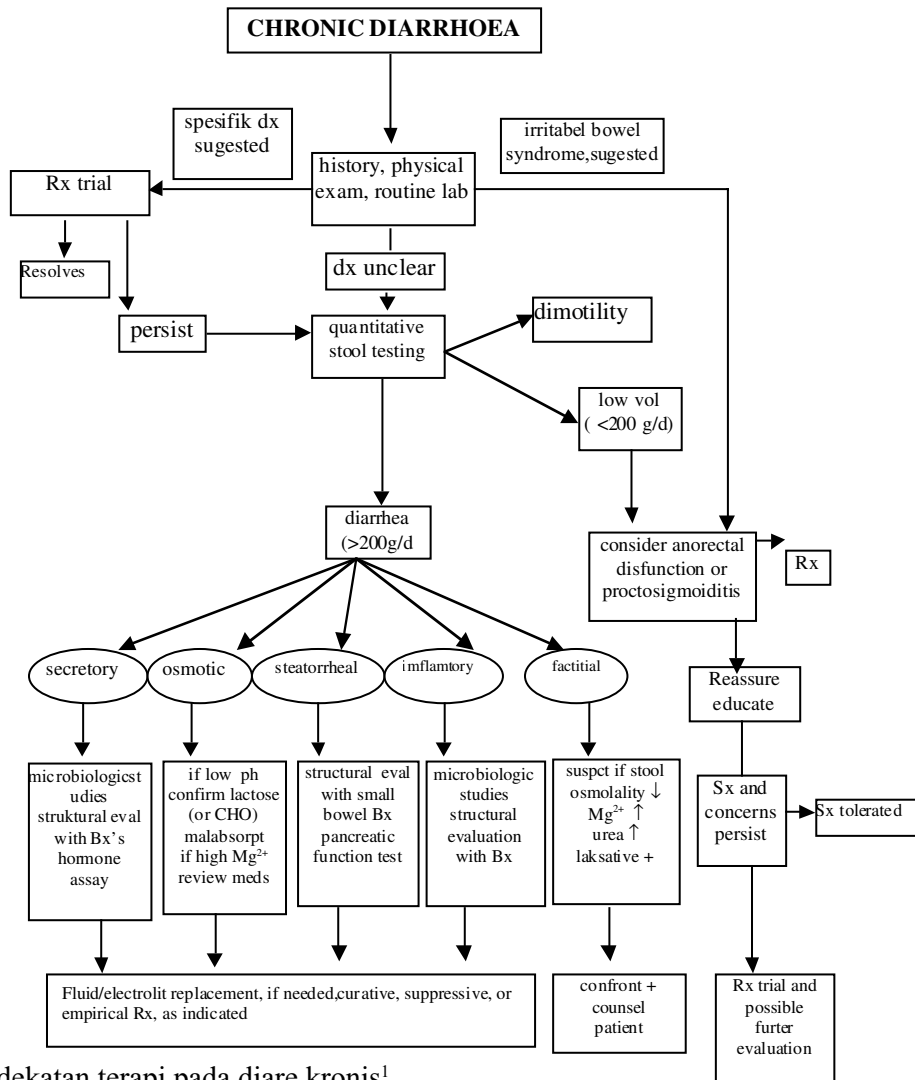
Tropical sprue, yang ditandai gejala malabsorpsi pada penduduk daerah tropis atau

pengunjung daerah tropis, dengan dugaan penyebab defisiensi nutrisi dan penyebaran agen infeksius memberikan respon terhadap asam folat dan tetrasiklin.³

Kolitis mikroskopis dan *collagenous colitis* yang ditandai penebalan lapisan subepitel kolon, pemberian sulfasalazin atau kortikosteroid dapat memberikan perbaikan gejala, walaupun kadang-kadang masih membutuhkan terapi simptomatis seperti loperamide.³

Jika penyebab spesifik maupun mekanisme yang mendasari tidak dapat diketahui, terapi dilakukan

secara empiris. Pada diare cair yang ringan-sedang dapat diberikan golongan opiat ringan seperti diphenoksilat atau loperamide.^{1,3,6} Agen anti motilitas dihindarkan pada IBD untuk mencegah terjadinya megakolon toksik. Golongan $\alpha 2$ adrenergik agonis seperti klonidin dapat diberikan untuk mengontrol diabetik diare¹. Untuk semua penderita diare kronis, penggantian cairan dan elektrolit merupakan komponen penting dalam mangemen.^{1,15} Untuk kasus dengan steatore kronis diperlukan replacement vitamin larut dalam lemak.¹ Secara algoritme, manajemen diare kronis dapat diringkas dalam diagram.



Gambar 2. Pendekatan terapi pada diare kronis¹

RINGKASAN

Diare merupakan kondisi patologis yang dapat berwujud dengan gejala yang ringan, namun dapat pula berkembang menjadi situasi yang mengancam nyawa. Diare kronis dikatakan apabila durasi diare lebih dari 4 minggu. Diare kronis sangat berbeda dengan diare akut, dalam hal etiologi, patofisiologi dan pendekatan terapi, dan hal ini sering merupakan masalah dalam penanganannya. Diare kronis dapat terjadi pada berbagai kondisi dasar, tidak hanya merupakan manifestasi kelainan usus (saluran cerna). Dalam upaya diagnostik, mengingat penyebab yang sangat beragam, seorang klinisi hendaknya sangat berhati-hati memilih macam pemeriksaan. Pendekatan pengobatan diare kronis mungkin bersifat kuratif, supresif atau hanya terapi empiris, tergantung etiologi spesifik. Penggantian cairan dan elektrolit merupakan komponen penting dalam penanganan, dan untuk kondisi spesifik dibutuhkan suplementasi spesifik seperti vitamin.

DAFTAR RUJUKAN

1. Ahlquist DA, Camilleri M. Diarrhea and constipation. In: Kasper DL, Fauci A.S, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL, editors. Harrison's principles internal medicine. 16th ed. New York: McGraw-Hill; 2005.p.224-34.
2. Drossman DA, Dorn SD. Evaluation and management of chronic diarrhea: An algorithmic approach. Available from: "<http://WWW.medscape.com>" www.medscape.com.
3. Talley JN, Martin C J. Acute diarrhoe, chronic diarrhoe and fatty stool. Clinical gastroenterology; a practical problem – based approach. Sydney-Philadelphia-London: McGraw-Hill; 1996.p.204-58.
4. Ammon VH. Diarrhea. In: Haubrich WS, Chaffner F, editors. Bockus Gastroenterology. 5th ed. Philadelphia: Mosby; 1990. p.89-99.
5. Simadibrata M, Rani A, Daldiyono, et al. Diseases in chronic non infective diarrhea. The Indonesian Journal of Gastroenterology Hepatology and Digestive Endoscopy 2004;5:15-8.
6. Thomas PD, Forbes A, Green J, Howdle P, et al. Guidelines for the investigation of chronic diarrhoea. Gut 2003;52:1-15.
7. Lipsky MS. Chronic diarrhea: evaluation and treatment. American Family Physician 1993;43:1-8.
8. Daldiyono. Pendekatan klinik diare kronik pada orang dewasa. In: Sulaiman HA, Daldiyono, Akbar N, Rani AA., editors. Gastroenterohepatologi. Jakarta: Infomedika; 1990.p.35-45.
9. Mossoro C, Glaziou P, Simon Yassibanda et al. Chronic diarrhea, hemoragic colitis, and hemolytic-uremic syndrome associated with Hep-2 adherent eschericia coli in adult infected with human immunodeficiency Virusin Bangui, Central African Republic. Jurnal of Clinical Microbiology 2002;13:3086-8.
10. Donowitz M, Kokke FT, Saidi R. Evaluation of patients with chronic diarrhea. N Eng J Med 1995;332(11):725-9.
11. Kotler DP, Orenstein JM. chronic diarrhea and malabsortion associated with enteropathogenic bacterial infection in patient with AIDS. Brief Report 1993;19:127-8.
12. Vanderhoof JA. Chronic diarrhea. Pediatric Review 1990;19:418-22.
13. Rabeneck L, Gyorkey F, Genta RM, et al. The role of microsporidia in the pathogenesis of HIV

- related chronic diarrhea. Brief report 1993;119(9): 895-9.
14. Ahmad H. Dignostic problem and treatment of chronic diarrhoea. In: Proceeding Update in Gastroentero-Hepatology SUDEMA I. Surabaya: 2005.p.70-7.
 15. Lawrence R, Schiller, Joseph H Sellin. Diarrhea. In: Seissenger and Fortran's, editors. Gastrointestinal and liver disease; patophysiology, diagnostic, management. 7th ed. Philadelphia: Mosby; 2002.p.131-5.
 16. Anonim. Enteroscopy. ASGE 2001;53(7):71-3.
 17. Landi B, et al . Diagnostic yield of push-type enteroscopy in relation to indication. Gut 1998;42:421-5.
 18. Greff M. Enteroscopy. Endoscopy 1998;307: 641-2.
 19. Mylonaki, et al. Wireless capsule endoscopy: a comparison with push enteroscopy in patient with gastroscopy and colonoscopy negative gastrointestinal bleeding. Gut 2003;52:1122-6.
 20. Anonim. Capsule endoscopy. California Pacific Medical Center. Available from: www.cpmc.org/image/endoscopy/capsule-endoscopy.
 21. Lin HC. Small intestinal bacterial overgrowth: a framework for understanding irritable bowel syndrome. JAMA 2004;292:852-8.
 22. Jadel O, Lin HC. Uninvited guest: the impact of small intestinal bacterial overgrowth on nutritional status. Practical Gastroenterology 2003;45:27-33.
 23. Bohoman VA, Bonner G.F, et al. Management of inflammatory bowel disease. American Family Physician 1998;47:321-30.
-