



Perkumpulan Gastroenterologi Indonesia  
(PGI)

# **KONSENSUS NASIONAL PENATALAKSANAAN INFLAMMATORY BOWEL DISEASE (IBD) DI INDONESIA (REVISI 2019)**

## **Editor :**

Prof.Dr.dr.Dadang Makmun, SpPD, K-GEH, FACG

dr.Achmad Fauzi, SpPD, K-GEH

dr.Hasan Maulahela, SpPD, K-GEH

dr.Rabbinu Rangga Pribadi, SpPD



Perkumpulan Gastroenterologi Indonesia  
(PGI)

**KONSENSUS NASIONAL  
PENATALAKSANAAN *INFLAMMATORY  
BOWEL DISEASE (IBD)* DI INDONESIA  
(REVISI 2019)**

**Editor :**

Prof.Dr.dr.Dadang Makmun, SpPD, K-GEH, FACC  
dr.Achmad Fauzi, SpPD, K-GEH  
dr.Hasan Maulahela, SpPD, K-GEH  
dr.Rabbinu Rangga Pribadi, SpPD

**Kontributor :**

Prof.Dr.dr.Dadang Makmun, SpPD, K-GEH, FACC  
dr.Achmad Fauzi, SpPD, K-GEH  
dr.Amanda Pitarini Utari, SpPD, K-GEH  
dr.Virly Nanda Muzellina, SpPD  
dr.Saskia Aziza Nursyirwan, SpPD

**KONSENSUS NASIONAL  
PENATALAKSANAAN *INFLAMMATORY BOWEL DISEASE* (IBD)  
DI INDONESIA  
(REVISI 2019)**

**Editor :**

Prof.Dr.dr.Dadang Makmun, SpPD, K-GEH, FACG  
dr.Achmad Fauzi, SpPD, K-GEH  
dr.Hasan Maulahela, SpPD, K-GEH  
dr.Rabbinu Rangga Pribadi, SpPD

**Kontributor :**

Prof.Dr.dr.Dadang Makmun, SpPD, K-GEH, FACG  
dr.Achmad Fauzi, SpPD, K-GEH  
dr.Amanda Pitarini Utari, SpPD, K-GEH  
dr.Virly Nanda Muzellina, SpPD  
dr.Saskia Aziza Nursyirwan, SpPD

viii+ 60 Hal  
14,5 x 20,5 cm

No. ISBN: 978-602-8907-07-1

**Hak cipta dilindungi undang-undang**

Dilarang memperbanyak, mencetak dan menerbitkan sebagian atau seluruh isi buku ini dengan cara dan dalam bentuk apapun juga tanpa seizin dari penulis dan penerbit

Diterbitkan pertama kali oleh:

**Perkumpulan Gastrointestinal Indonesia (PGI)**

bekerja sama dengan

**PIPInterna**

Perkumpulan Informasi dan Penerbitan Interna  
Gedung Cimandiri One, lantai 3, Unit 302  
Jl. Cimandiri No.1 - Cikini, Jakarta Pusat 10330  
Tlp: 201-31903775. Wmail: pipfkui@yahoo.com

# KATA PENGANTAR

Buku ini merupakan hasil konsensus para ahli gastroenterologi di Indonesia mengenai penatalaksanaan *Inflammatory Bowel Disease* (IBD) di Indonesia.

Sehubungan dengan adanya berbagai pengetahuan baru terkait definisi, patofisiologi, diagnosis dan penatalaksanaan IBD, maka dilakukan perbaikan-perbaikan dalam konsensus tahun 2019 ini. Konsensus Nasional Penatalaksanaan IBD tahun 2019 di Indonesia ini dibuat berdasarkan *evidence based medicine*, sehingga dapat digunakan sebagai rujukan para dokter di Indonesia dalam menangani kasus-kasus IBD dalam praktik sehari-hari. Diharapkan dengan adanya buku konsensus ini, para dokter dapat lebih meningkatkan pelayanannya kepada pasien-pasien IBD.

Kepada seluruh peserta konsensus yang telah meluangkan waktunya dalam penyusunan revisi Konsensus Nasional Penatalaksanaan IBD tahun 2019 ini, kami mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya. Tidak lupa juga terima kasih kami kepada PT. Takeda Indonesia yang telah membantu terbitnya Konsensus Nasional Penatalaksanaan IBD tahun 2019 ini. Kritik dan saran dari teman sejawat mengenai revisi Konsensus Nasional Penatalaksanaan IBD akan sangat kami hargai.

Akhirnya dengan memanjatkan puji syukur ke hadirat Allah SWT atas karunia-Nya, kami persembahkan buku revisi Konsensus Nasional Penatalaksanaan IBD tahun 2019 ini. Semoga buku ini bermanfaat bagi sejawat di Indonesia.

Jakarta, \_\_\_\_\_ 2019

**Tim Editor**

# **SAMBUTAN KETUA PENGURUS BESAR PERKUMPULAN GASTROENTEROLOGI INDONESIA (PB PGI)**

*Assalamu'alaikum warahmatullahi wabarokatuh.*

Puji dan syukur kami panjatkan ke hadirat Allah SWT, atas berkah, rahmat dan karunia-Nya sehingga revisi Konsensus Nasional Penatalaksanaan *Inflammatory Bowel Disease*(IBD) di Indonesia tahun 2019 dapat diterbitkan.

*Inflammatory Bowel Disease* (IBD) adalah penyakit inflamasi kronis saluran cerna yang terjadi akibat dari kombinasi kerentanan genetik, paparan lingkungan, dan disregulasi respons imun terhadap mikrobiota usus. Dalam dua dekade terakhir, terdapat kecenderungan peningkatan signifikan angka kejadian IBD di wilayah Asia Pasifik dengan puncak usia yang terkena adalah usia muda(25-30 tahun). Gejala yang dialami penderita IBD dapat menurunkan kualitas hidup pasien, dan dapat menyebabkan komplikasi yang memerlukan perawatan yang sulit bahkan prosedur bedah. Di sisi lain, pengetahuan dan kemampuan klinis untuk membedakan IBD dengan penyakit kolon lain belum dimiliki secara merata baik oleh dokter umum maupun dokter spesialis di Indonesia.

Oleh karena itu, Pengurus Besar Perkumpulan Gastroenterologi Indonesia (PB PGI) memandang perlu melakukan revisi Konsensus Nasional Penatalaksanaan *Inflammatory Bowel Disease* (IBD) di Indonesia tahun 2011. Diharapkan konsensus ini dapat menjadi pedoman bagi para dokter dan bermanfaat dalam meningkatkan derajat kesehatan masyarakat di Indonesia. Dalam kesempatan ini, Pengurus Besar Perkumpulan Gastroenterologi Indonesia mengucapkan terima kasih kepada PT.Takeda Indonesia yang telah membantu terselenggaranya penyusunan revisi konsensus ini.

Jakarta, \_\_\_\_\_ 2019

Pengurus Besar Perkumpulan Gastroenterologi Indonesia

**Prof. Dr. dr. Dadang Makmun, SpPD, K-GEH, FAGC**

Ketua Umum

# SAMBUTAN KETUA PANITIA

Segala puji dan syukur ke hadirat Allah SWT, yang telah melimpahkan rahmat, berkah serta karunia-Nya kepada kita semua sehingga revisi Konsensus Nasional Penatalaksanaan *Inflammatory Bowel Disease* (IBD) di Indonesia dapat diterbitkan. Seperti yang kita ketahui, masalah kesehatan di Indonesia khususnya pada penyakit IBD masih menunjukkan angka morbiditas yang cukup tinggi dengan kecenderungan yang semakin meningkat. Di sisi lain, pengetahuan serta kewaspadaan para dokter dalam penatalaksanaan IBD dirasakan belum merata, sehingga tidak jarang pasien mengalami keadaan penyakit serta komplikasi yang lebih berat. Dengan diterbitkannya revisi Konsensus Nasional Penatalaksanaan IBD di Indonesia diharapkan dapat menjadi bahan rujukan bagi para dokter dalam penatalaksanaan pasien-pasien dengan IBD sehingga tercapai hasil yang optimal.

Kami mengucapkan terima kasih sebesar-besarnya kepada Pengurus Besar Perkumpulan Gastroenterologi Indonesia (PB PGI) dan kepada seluruh peserta penyusunan revisi Konsensus Nasional Penatalaksanaan *Inflammatory Bowel Disease* (IBD) di Indonesia serta kepada semua pihak yang telah mendukung dan membantu sepenuhnya hingga terbitnya buku konsensus ini.

Akhir kata semoga buku revisi Konsensus Nasional Penatalaksanaan *Inflammatory Bowel Disease* (IBD) di Indonesia ini dapat memberikan manfaat yang sebesar-besarnya dalam meningkatkan pelayanan kedokteran dan kesehatan masyarakat di Indonesia.

Jakarta, \_\_\_\_\_ 2019

**dr. Achmad Fauzi, SpPD,K-GEH**  
Ketua Panitia

# SUSUNAN PANITIA PELAKSANA

## Penyusunan Konsensus Nasional Penatalaksanaan *Inflammatory Bowel Disease (IBD)* di Indonesia (Revisi 2019)

### Penasihat :

1. Ketua PB PGI (Prof. Dr. dr. Dadang Makmun, SpPD, K-GEH, FACC)
2. Ketua PB PEGI (Prof. Dr. dr. Ari Fahrial Syam, SpPD, K-GEH, MMB, FACP)
3. Prof. dr. Abdul Aziz Rani, SpPD, K-GEH
4. Prof. dr. Marcellus Simadibrata, PhD, SpPD, K-GEH, FACC, FASGE

### Ketua :

dr. Achmad Fauzi, SpPD, K-GEH

### Sekretaris :

dr. Amanda Pitarini Utari, SpPD, K-GEH

### Bendahara :

dr. Hasan Maulahela, SpPD, K-GEH

### Seksi Ilmiah :

1. Prof. Dr. dr. Dadang Makmun, SpPD, K-GEH, FACC
2. Prof. Dr. dr. Murdani Abdullah, SpPD, K-GEH, FACC, FASGE
3. Prof. Dr. dr. IDN Wibawa, SpPD, K-GEH
4. dr. Ali Djumhana, SpPD, K-GEH
5. dr. Achmad Fauzi, SpPD, K-GEH
6. dr. Kaka Renaldi, SpPD, K-GEH
7. dr. Hasan Maulahela, SpPD, K-GEH
8. dr. Amanda Pitarini Utari, SpPD, K-GEH
9. dr. Saskia Aziza Nursyirwan, SpPD

### Seksi Acara :

1. dr. Hasan Maulahela, SpPD, K-GEH
2. dr. Rabbnu Rangga Pribadi, SpPD
3. dr. Virly Nanda Muzellina, SpPD
4. dr. Saskia Aziza Nursyirwan, SpPD
5. dr. Rifda Luthfi Afina
6. Fuzna Alfiani

### Seksi Publikasi & Dokumentasi :

dr. Rabbnu Rangga Pribadi, SpPD

### Logistik :

PT. Takeda Indonesia

### Sekretariat :

1. dr. Rifda Luthfi Afina
2. Fuzna Alfiani

# DAFTAR ISI

Kata Pengantar .....	iii
Sambutan Ketua Pengurus Besar Perkumpulan Gastroenterologi Indonesia (PB PGI) .....	iv
Sambutan Ketua Panitia .....	v
Susunan Panitia Pelaksana .....	vi
<b>I. Pendahuluan .....</b>	<b>1</b>
<b>II. Definisi .....</b>	<b>3</b>
<b>III. Epidemiologi .....</b>	<b>4</b>
<b>IV. Patogenesis .....</b>	<b>6</b>
<b>V. Diagnosis .....</b>	<b>11</b>
5. 1. Anamnesis .....	11
5. 2. Pemeriksaan Fisik .....	11
5. 3. Pemeriksaan laboratorium .....	12
5.3.1. Pemeriksaan darah .....	13
5.3.2. Menyingkirkan Tuberkulosis intestinal pada area endemis Tuberkulosis .....	13
5.3.3. Pemeriksaan feses .....	14
5. 4. Pemeriksaan endoskopi .....	14
5. 5. Pemeriksaan histopatologi .....	17
5. 6. Pemeriksaan radiologi .....	17
5. 7. Diagnosis banding .....	18
5.7.1. Membedakan kolitis ulseratif dan penyakit Crohn .....	19
5.7.2. Membedakan tuberkulosis intestinal dan penyakit Crohn .....	20
5. 8. Alur diagnosis IBD .....	21
<b>VI. Pemantauan Aktivitas Penyakit .....</b>	<b>24</b>
6. 1. <i>Crohn's disease activity index</i> (CDAI) .....	24
6. 2. <i>Crohn's disease endoscopic index of severity</i> (CDEIS) .....	26
6. 3. <i>Ulcerative colitis disease activity index</i> (UCDAI) .....	27
6. 4. <i>Mayo score for ulcerative colitis</i> (MSUC) .....	27
6. 5. <i>Ulcerative colitis endoscopic index of severity</i> (UCEIS) .....	28
<b>VII. Komplikasi .....</b>	<b>29</b>
7. 1. Megakolon toksik .....	29
7. 2. Fistula pada penyakit Crohn .....	30
7. 3. Abses intraabdomen .....	31
7. 4. Displasia dan kanker kolorektal .....	32
7. 5. Obstruksi intestinal .....	34
<b>VIII. Penatalaksanaan .....</b>	<b>35</b>
8. 1. Pengaturan Diet dan Modifikasi Gaya Hidup .....	37
8. 2. Terapi Farmakologi .....	37

8. 2. 1. Steroid .....	37
8. 2. 2. Aminosalisilat .....	41
8. 2. 3. Imunomodulator .....	42
8. 2. 4. Agen Biologik .....	46
8. 3. Terapi Pembedahan .....	49
8. 4. Edukasi .....	52
8. 5. Evaluasi .....	52
<b>Daftar Pustaka .....</b>	<b>53</b>
Peserta Konsensus Nasional Penatalaksanaan <i>Inflammatory</i> <i>Bowel Disease</i> (IBD)(REVISI 2019).....	57

FINAL

# I. PENDAHULUAN

*Inflammatory Bowel Disease* (IBD) adalah penyakit inflamasi kronis saluran cerna yang terjadi akibat kombinasi kerentanan genetik, paparan lingkungan, dan disregulasi respons imun terhadap mikrobiota usus.<sup>1</sup> IBD dibedakan atas dua entitas utama, yakni kolitis ulseratif (KU, *Ulcerative colitis/UC*) dan penyakit Crohn (PC, *Crohn's disease/CD*). Apabila terdapat kesulitan membedakan keduanya, maka kelainan tersebut termasuk ke dalam kategori *indeterminate colitis* (IC). Dari seluruh pasien dengan IBD yang melibatkan kolon, terdapat sekitar 10% kondisi IC. IBD dapat mengakibatkan kualitas hidup yang buruk, angka morbiditas yang tinggi, dan tidak jarang menyebabkan komplikasi yang memerlukan perawatan dan prosedur bedah.<sup>2</sup>

Sejak akhir Perang Dunia ke-II sampai dasawarsa 1990-an insidensi IBD terus meningkat di negara-negara Barat dan Eropa, dimana dewasa ini meliputi hingga 1,3% dari seluruh populasi. Namun dalam dua dekade terakhir, terdapat kecenderungan peningkatan signifikan angka kejadian IBD di wilayah Asia Pasifik. IBD cenderung terjadi pada kelompok sosial ekonomi tinggi, bukan perokok, pemakai kontrasepsi oral, dan diet rendah serat. IBD cenderung mempunyai puncak usia yang terkena pada usia muda (umur 25-30 tahun) dan tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara wanita dan pria.<sup>3</sup>

Dengan adanya konsensus ini diharapkan akan terwujud proses pencatatan dan pelaporan yang lebih seragam dan lebih bertanggung-jawab untuk suatu penelitian epidemiologi, baik dalam populasi maupun data Rumah Sakit. Latar-belakang dibuatnya revisi Konsensus IBD, secara teknis didasarkan atas beberapa hal, yakni: (1) diperlukannya pengetahuan yang cukup dan *awareness* tentang IBD di Indonesia, mengingat perjalanan penyakit IBD yang bersifat kronik-eksaserbatif; (2) diperlukannya kemampuan klinis untuk dapat membedakan IBD dengan penyakit usus lain yang banyak di Indonesia dan mempunyai

kemiripan gambaran klinis, seperti kolitis tuberkulosis dan amoebiasis usus, serta keganasan usus; (3) dibutuhkan sarana penunjang diagnosis yang lengkap dan relatif mahal untuk menegakkan diagnosis serta menyingkirkan diagnosis bandingnya, dimana hal tersebut belum tersedia merata di seluruh Indonesia; (4) agar temuan kasus IBD mendapat penatalaksanaan yang lebih optimal, serta program pencatatan-pelaporan lebih akurat; (5) mengikuti perkembangan modalitas dan tata laksana terbaru, khususnya berkembangnya obat-obatan agen biologik; dan (6) mengantisipasi perkembangan sistem pelayanan kesehatan di Indonesia di era JKN.

FINAL

## II. DEFINISI

*Inflammatory Bowel Disease* adalah penyakit inflamasi kronik dengan manifestasi intestinal dan ekstra intestinal, dengan etiologi multifaktorial yang belum sepenuhnya jelas. IBD secara signifikan bervariasi dalam hal derajat beratnya penyakit, luasnya peradangan, ada tidaknya manifestasi ekstraintestinal, dan respons terhadap pengobatan. IBD terdiri dari dua bagian besar yaitu kolitis ulseratif dan penyakit Crohn.<sup>4</sup>

Kolitis ulseratif (KU, *Ulcerative colitis/UC*) adalah penyakit kronik ditandai dengan inflamasi mukosa yang simetris, difus, disertai episode remisi dan eksaserbasi yang umumnya melibatkan rektum meluas hingga bagian proksimal usus besar. Penyakit Crohn (PC) adalah penyakit inflamasi kronik yang ditandai dengan inflamasi mukosa usus yang tidak simetris (*skip lesions*) yang dapat melibatkan semua bagian saluran cerna dari mulut sampai rektum.<sup>5,6</sup>

### III. EPIDEMIOLOGI

Secara global, insidensi IBD paling tinggi terdapat di Eropa bagian utara (KU yaitu di Islandia mencapai 24,3 per 100.000 populasi dan PC di Inggris mencapai 10,6 per 100.000 populasi) dan Amerika Utara (KU dan PC di Kanada mencapai 19,2 dan 20,2 per 100.000 populasi). Negara-negara di Pasifik, seperti Selandia Baru dan Australia, yang memiliki faktor risiko lingkungan dan latar belakang genetik yang menyerupai Eropa dan Amerika bagian utara, juga memiliki insidensi IBD yang tinggi. Prevalensi IBD paling tinggi terdapat di Eropa (KU di Norwegia sebesar 505 per 100.000 populasi dan PC di Italia sebesar 322 per 100.000 populasi) dan Kanada (248 per 100.000 populasi untuk KU dan 319 per 100.000 populasi untuk PC).<sup>4</sup>

Angka kejadian IBD di Asia mulai meningkat dalam 2 dekade terakhir. Pada tahun 2013, angka kejadian IBD di beberapa negara di Asia (Cina, Hongkong, Indonesia, Macau, Malaysia, Singapura, Sri Langka, dan Thailand) berkisar antara 0,54 hingga 3,44 per 100.000 populasi.<sup>7</sup> Bahkan untuk negara seperti Jepang dan Korea Selatan, angka kejadian meningkat 4 kali dalam kurun waktu 8–12 tahun. Rasio kejadian KU dan PC di Asia mencapai 2,0. Di Indonesia sendiri, angka kejadian tahunan IBD sekitar 0,88 per 100.000 populasi dengan KU 0,55 per 100.000 populasi dan PC 0,33 per 100.000 populasi.<sup>1</sup> Peningkatan angka kejadian IBD tidak hanya disebabkan karena meningkatnya kewaspadaan para praktisi medis maupun meningkatnya sarana diagnostik, namun disebabkan karena insidensi IBD memang semakin meningkat.

Berdasarkan usia, puncak kejadian IBD terjadi pada 2–4 dekade kehidupan, dengan 78% studi mengenai PC dan 51% studi mengenai KU melaporkan insidensi tertinggi terjadi pada usia 20–29 tahun.<sup>8</sup> Berdasarkan jenis kelamin, rasio perempuan dan laki-laki bervariasi antara 0,51–1,58 pada KU dan 0,34–1,65 pada PC.<sup>4</sup> Berikut adalah data epidemiologi IBD dari berbagai pusat endoskopi saluran cerna yang tersebar di berbagai daerah di Indonesia.

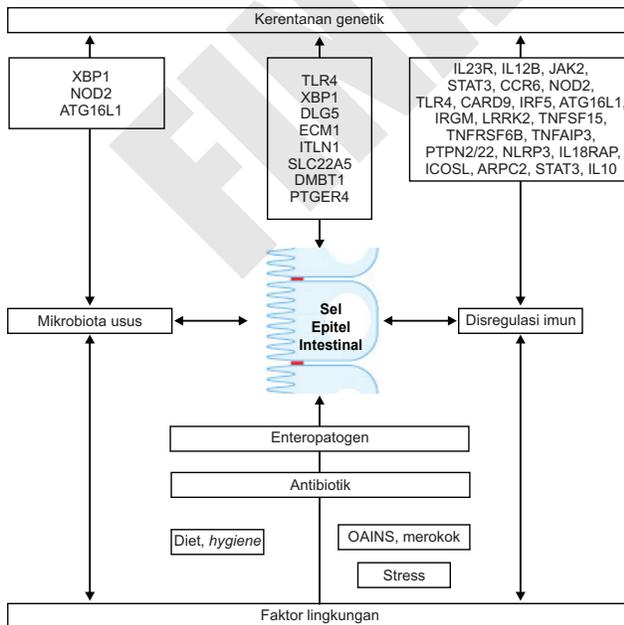


# IV. PATOGENESIS

Patogenesis IBD merupakan interaksi beberapa faktor, yaitu:

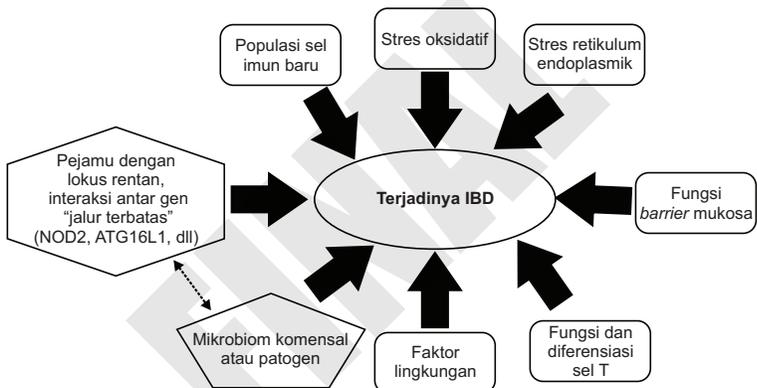
- Genetik (*genome*)
- Lingkungan (*exposome*)
- Mikrobiota (*microbiome*)
- Sistem imun (*immunome*)

Pada IBD, terdapat hubungan antara mikroorganisme komensal (mikrobiota), sel epitel intestinal (SEI), dan disregulasi imun yang menyebabkan inflamasi kronis. Faktor-faktor tersebut dipengaruhi juga oleh faktor genetik dan lingkungan yang menentukan risiko timbulnya penyakit. Ilustrasi hubungan faktor-faktor yang berperan dapat dilihat pada Bagan 1.<sup>9</sup>



Bagan 1. Patogenesis IBD.<sup>9</sup>

Individu dengan kerentanan genetik tertentu memiliki respons abnormal terhadap molekul-molekul mikrobial yang mencetuskan reaksi inflamasi, diikuti oleh respons imun adaptif berlebihan yang cenderung berlangsung terus menerus dan berulang. Gen-gen tertentu mengatur terbentuknya populasi sel imun baru seperti sel Th17 yang menimbulkan inflamasi melalui produksi sitokin dan kemokin proinflamasi. Selain itu, faktor lingkungan dapat menimbulkan stres oksidatif, mencetuskan stres pada retikulum endoplasmik yang kemudian menyebabkan gangguan fungsi *barrier* mukosa.<sup>10</sup>



Bagan 2. Mekanisme terjadinya IBD.<sup>10</sup>

Data epidemiologi seperti perbedaan prevalensi diantara berbagai etnis, agregasi familial, kejadian pada pasien kembar dan hubungan IBD dengan sindrom genetik, menunjukkan pengaruh genetik pada kejadian IBD. Semakin banyak data riset menunjukkan bahwa penyakit IBD terjadi pada individu yang rentan secara genetik, dipengaruhi oleh mikrobiota intestinal dan faktor-faktor lingkungan, menyebabkan respons imun inflamasi/peradangan kronik.

Tabel 2. Kelainan genetik yang berhubungan dengan IBD<sup>9</sup>

Nama	Asosiasi genetik	Fenotip
Sindrom Turner	Hilangnya sebagian atau seluruh kromosom X	Diasosiasikan dengan KU dan PC pada kolon
Hermansky-Pudlak	Kelainan kromosom 10q23, otosomal resesif	Kolitis granulomatosa, albinisme okulokutan, disfungsi trombosit, fibrosis paru
Sindrom Wiskott-Aldrich (SWA)	Hilangnya fungsi protein SWA, kelainan resesif terkait kromosom X	Kolitis, imunodefisiensi, disfungsi trombosit berat, dan trombositopenia
Gangguan penyimpanan glikogen/ <i>Glycogen storage disease</i>	Defisiensi protein transport glukosa-6-fosfat tipe B1	Kolitis granulomatosa, bermanifestasi pada bayi sebagai hipoglikemia, gagal tumbuh, hepatomegaly, dan netropenia
<i>Immune dysregulation polyendocrinopathy, enteropathy X-linked</i> (IPEX)	Hilangnya faktor transkripsi FoxP3 dan fungsi sel T regulator	Enteropati otoimun menyerupai KU dengan endokrinopati (diabetes tipe 1 atau tiroiditis neonatorum), dermatitis
IBD awitan dini	Defisiensi IL-10 dan fungsi reseptor IL-10	IBD berat dan refrakter pada awal kehidupan

Perubahan mikrobiota saluran cerna, yang disebut sebagai *dysbiosis*, berhubungan dengan beberapa penyakit, termasuk IBD. Beberapa studi menunjukkan perubahan mikrobiota saluran cerna pada pasien-pasien IBD. Hasil yang paling konsisten pada studi-studi tersebut adalah terjadi penurunan jumlah dan keanekaragaman bakteri saluran cerna pada IBD. *Faecali bacterium prausnitzii* secara konsisten ditemukan menurun pada semua bentuk IBD.<sup>11</sup>

Banyak faktor risiko lingkungan dihubungkan dengan predisposisi terjadinya IBD, seperti merokok, makanan, obat-obatan, *xenobiotic*, geografi, status sosial dan pendidikan, stres, apendektomi, permeabilitas intestinal dan mikrobiota saluran cerna. Namun demikian, bukti epidemiologis yang ada hanya menunjukkan merokok, obat kontrasepsi, apendektomi, mikrobiota dan pengaruh diet sebagai faktor risiko yang *reliable*.

Faktor-faktor genetik, mikrobiota saluran cerna dan lingkungan berinteraksi dengan sistem imun menyebabkan disregulasi imun dan mengakibatkan terjadinya peradangan intestinal yang kronik sebagai karakteristik IBD.

Tabel 3. Faktor lingkungan yang memengaruhi IBD<sup>9</sup>

Kolitis ulseratif		Penyakit Crohn
<b>Onset usia</b>	Dekade ke 2 hingga ke 4 dan dekade ke 7 hingga ke 9	Dekade ke 2 hingga ke 4 dan dekade ke 7 hingga ke 9
<b>Rasio perempuan:laki-laki</b>	0,51-1,58	0,34-1,65
<b>Merokok</b>	Mencegah penyakit (OR 0,58)	Menyebabkan penyakit (OR 1,76)
<b>Diet</b>	Asupan lemak meningkatkan risiko. Buah, sayur, serat menurunkan risiko.	Konsumsi gula halus meningkatkan risiko. Buah, sayur, serat menurunkan risiko.
<b>Kontrasepsi oral</b>	Tidak ada peningkatan risiko	HR 2,82
<b>NSAID</b>	Risiko IBD yang lebih tinggi	
<b>Riwayat apendektomi</b>	Protektif ( <i>risk reduction</i> 13-26%)	Tidak protektif
<b>Penggunaan antibiotik pada tahun pertama kehidupan</b>	2,9 kali risiko terbentuknya IBD pada masa kecil	
<b>Status geografis</b>	Lebih sering terjadi pada daerah yang berada di garis lintang yang lebih tinggi.	

Diadaptasi dari Harrison 20<sup>th</sup> ed dengan modifikasi

## V. DIAGNOSIS

Diagnosis IBD ditegakkan berdasarkan kombinasi gambaran klinis dan hasil pemeriksaan penunjang. Berbagai pemeriksaan penunjang, termasuk biokimia darah, pemeriksaan tinja, endoskopi, biopsi, dan pencitraan membantu menyingkirkan penyebab lain dan mengonfirmasi diagnosis. Sampai saat ini belum ada satu pemeriksaan tunggal yang bisa menegakkan diagnosis IBD, namun endoskopi merupakan pemeriksaan terpenting untuk menegakkan diagnosis IBD.<sup>12</sup>

### 5. 1. ANAMNESIS<sup>5</sup>

- Gejala: diare (darah, lendir), konstipasi, sakit perut, muntah, penurunan berat badan, manifestasi ekstraintestinal, fistula, penyakit perianal (pada PC), demam.
- Menanyakan apakah gejala yang dialami pernah terjadi sebelumnya.
- Durasi keluhan saat ini, terbangun di malam hari karena keluhannya
- Menanyakan manifestasi ekstraintestinal - termasuk diantaranya artritis, penyakit radang mata, penyakit kulit, osteoporosis dan fraktur, penyakit tromboemboli vena.
- Identifikasi apakah ada gangguan *mood*, atau situasi stres yang diketahui memicu IBD.
- Riwayat tuberkulosis (TB) dan kontak TB yang diketahui.
- Riwayat keluarga (IBD, penyakit celiac, kanker kolorektal, TB).
- Merokok.

### 5. 2. PEMERIKSAAN FISIK

- Status generalis:
  - Keadaan umum
  - Pucat

- Kaheksia
- Status nutrisi
- Denyut nadi dan tekanan darah
- Suhu tubuh
- Berat dan tinggi badan
- Daerah abdomen:
  - Massa
  - Distensi
  - Nyeri tekan, nyeri lepas, *guarding*
  - Suara usus yang berubah (obstruksi)
  - Hepatomegali
  - Bekas luka bedah
- Daerah Perianal:
  - *Skin tag*
  - Fisura ani
  - Fistula
  - Abses
  - Pemeriksaan colok dubur (periksa striktur anus, massa di rektum)
- Pemeriksaan ekstraintestinal (mulut, mata, kulit, dan persendian)
  - Ulkus aphthosa
  - Arthropati
  - Uveitis, episkleritis
  - Eritema nodosum
  - Pyoderma gangrenosum
  - *Sweet's disease* (dermatosis neutrofilik akut)
  - Kolangitis sklerosis primer
  - Penyakit tulang metabolik

### **5. 3. PEMERIKSAAN LABORATORIUM**

Pemeriksaan laboratorium awal harus mencakup tes untuk mengevaluasi inflamasi, anemia, dehidrasi dan malnutrisi.

### 5.3.1. Pemeriksaan darah

- Hitung darah lengkap, laju endap darah, protein C-reaktif yang berkaitan dengan inflamasi dan aktivitas penyakit.
- Elektrolit, ferritin, kalsium, magnesium dan vitamin B12 yang mengindikasikan adanya gangguan absorpsi atau diare. Ferritin serum dapat meningkat pada IBD aktif.
- Enzim hati (SGOT/SGPT) dan tes fungsi hati- INR, bilirubin, albumin .
- *Perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibody* (p-ANCA) dan anti-*Saccharomyces cerevisiae antibody* (ASCA) untuk kasus IBD yang tidak terklasifikasi.
  - Tes p-ANCA positif dan ASCA negatif cenderung ke KU.
  - Tes p-ANCA negatif dan ASCA positif cenderung ke PC.Tes ini tidak perlu sebagai tes skrining, terutama jika endoskopi atau pencitraan akan dilakukan untuk diagnosis definitif. Tes-tes ini mungkin memiliki nilai tambah pada kasus IBD tak terklasifikasi. Di Indonesia, nilai pemeriksaan ini masih membutuhkan penelitian lebih lanjut.
- Pada pasien yang mendapatkan terapi immunosupresan jangka panjang, dianjurkan untuk dilakukan pemeriksaan darah tepi secara rutin terutama pada tiga bulan pertama. Apabila terdapat fasilitas pemeriksaan, disarankan untuk mengukur kadar enzim *thiopurine metil transferase* (TPMT) sebelum memulai terapi tiopurin.

### 5.3.2. Menyingkirkan Tuberkulosis intestinal pada area endemis Tuberkulosis

- Tes kulit Tuberkulin (*purified protein derivative/ PPD*) (positif ketika > 10 mm). Tes ini memiliki sensitivitas 71% dan spesifisitas 66%.<sup>13</sup>
- Tes IGRA (*interferon gamma release assay*), memiliki spesifitas tinggi untuk TB (99%) dan dapat membedakan antara TB intestinal dan PC. Tetapi, IGRA tidak bisa membedakan TB laten dengan TB aktif.<sup>13</sup> IGRA memiliki sensitivitas 83% dan spesifisitas 58% untuk mendiagnosis TB aktif.<sup>14</sup>

### 5.3.3. Pemeriksaan feses

- Pemeriksaan feses rutin dan kultur harus dilakukan untuk menyingkirkan penyebab diare akibat bakteri, virus, atau parasit, termasuk pemeriksaan untuk *Clostridioides difficile*.<sup>15</sup>
- Pemeriksaan *fecal calprotectin* bukan untuk menegakkan diagnosis IBD, tetapi dapat membantu membedakan IBD dengan *irritable bowel syndrome* (*strength of recommendation: strong, level of evidence: moderate*). Sebuah telaah sistematis mendapatkan sensitivitas antara 83%-100% dengan menggunakan titik potong 50 µg/g. Nilai duga negatif berkisar antara 0,5-0,9. Nilai antara 50 µg/g-250 µg/g dikaitkan dengan inflamasi saluran cerna akibat berbagai etiologi (infeksi, neoplasma). *Fecal calprotectin* bermanfaat sebagai salah satu pemeriksaan untuk mengevaluasi aktivitas penyakit dan respons terhadap terapi.<sup>15</sup> Kadar *fecal calprotectin* > 100 µg/g mengindikasikan adanya kekambuhan dengan sensitivitas sekitar 89%. Pada pasien yang remisi setelah pemberian infliximab, *fecal calprotectin* > 160 µg/g memiliki sensitivitas 91,7% dan spesifisitas 82,9% untuk memprediksi kekambuhan.

## 5. 4. PEMERIKSAAN ENDOSKOPI

Pemeriksaan endoskopi memegang peranan paling penting dalam penegakan diagnosis dan terapi IBD.

- Kolonoskopi:
  - Kolonoskopi dilakukan untuk menilai adanya ulkus, inflamasi, perdarahan, stenosis.
  - Pada temuan endoskopi dengan kecurigaan IBD, sampel biopsi dari ileum terminal dan tiap segmen kolon (baik yang mengalami inflamasi maupun yang tidak mengalami inflamasi) dibutuhkan untuk penegakan diagnosis. Idealnya, setidaknya 2 sampel biopsi diambil dari tiap segmen, minimal 5 segmen, termasuk dari bagian mukosa yang tampak normal (rekto-sigmoid, kolon desenden, kolon transversum, kolon asenden, sekum hingga ileum terminal).<sup>16</sup>

- Bila secara endoskopi sulit membedakan antara PC dan TB intestinal, maka disarankan pemeriksaan PCR TB dan kultur TB dari sampel biopsi jaringan (pada lesi aphtosa dan tepi lesi). Sensitivitas dan spesifisitas PCR TB sampel biopsi jaringan adalah 47% dan 95%.<sup>17</sup> Sedangkan sensitivitas dan spesifisitas kultur TB intestinal adalah 20,29% dan 100%.<sup>18</sup> Hal ini menunjukkan PCR TB dan kultur TB merupakan pemeriksaan diagnostik yang spesifik untuk membedakan TB intestinal dan PC. Namun, hasil negatif tidak dapat mengeksklusi TB (karena sensitifitasnya yang rendah).
- Kolonoskopi pada kasus kolitis yang berat atau fulminan merupakan kontraindikasi relatif, karena risiko perforasi. Namun rektosigmoidoskopi perlu dipertimbangkan pada kasus KU yang akut dan berat.<sup>12</sup>
- Per endoskopik, penilaian aktifitas kolitis ulseratif (KU) relatif mudah dengan menilai gradasi patologis IBD melalui berat-ringan lesi mukosa dan luasnya bagian usus yang terlibat (lihat tabel 4). Tetapi pada penyakit Crohn (PC), hal tersebut lebih sulit terlebih bila ada keterlibatan usus halus (tidak terjangkau oleh teknik pemeriksaan kolonoskopi biasa), sehingga dipakai kriteria yang lebih spesifik, disebut *Crohn's Disease Activity Index* (C-DAI) yang didasari oleh adanya penilaian demam, data laboratorium, manifestasi ekstra-intestinal, frekuensi diare, nyeri abdomen, fistulasi, penurunan berat badan, terabanya massa intra-abdomen dan rasa sehat pasien.
- Untuk menilai perbaikan mukosa, kolonoskopi ulang (evaluasi) setelah terapi awal dilakukan setelah 3-6 bulan terapi, atau bila ada klinis relaps/ respons terapi inadekuat
- Ketika respons terapi inadekuat, pemeriksaan kolonoskopi bisa dilakukan untuk menilai infeksi *Cytomegalovirus* (CMV) jika pasien menerima pengobatan immunosupresan kronik, atau untuk menilai adanya infeksi *C. difficile*

**Tabel 4. Gambaran Lesi Endoskopik IBD**

Temuan Kolonoskopi	Kolitis Ulseratif/KU	Penyakit Crohn/PC
<b>Lesi inflamasi (hiperemia, ulserasi, dll)</b>		
Bersifat kontinu	+++	+
Adanya <i>skip area</i> (ada mukosa normal di antara lesi)	0	+++
Keterlibatan rektum	+++	+
Lesi mudah berdarah	+++	+
<i>Cobblestone appearance</i> (CSA) atau pseudopolip	+	+++
<b>Sifat ulkus</b>		
Terdapat pada mukosa yang inflamasi	+++	+
Keterlibatan ileum		
Lesi ulkus bersifat diskrit	0	++++
	+++	++++
<b>Bentuk ulkus</b>		
Diameter > 1 cm	+	+++
Dalam	+	+++
Bentuk linier (longitudinal)	+	+++
Aphthoid	0	++++

Keterangan: 0 = tidak ada; ++++ = sangat diagnostik (karakteristik)

- Kolonoskopi skrining untuk mendeteksi adanya displasia diindikasikan setelah 8 tahun perjalanan penyakit IBD, surveilans berikutnya tergantung pada derajat risiko pasien. (lihat Tabel 13)
- Endoskopi gastrointestinal bagian atas:
  - Disarankan pada kasus IBD dengan gejala gastrointestinal bagian atas (mual, muntah, nyeri epigastrium).
- Endoskopi kapsul:
  - Memungkinkan evaluasi seluruh usus halus, sehingga meningkatkan diagnosis dan diagnosis banding IBD.
  - Bermanfaat pada pasien dengan dugaan kuat PC dan hasil pemeriksaan awal negatif.
  - Dapat berperan dalam PC untuk menilai distribusi dan luasnya penyakit, serta respons terhadap terapi (penyembuhan mukosa).
  - Perannya saat ini pada KU masih diperdebatkan.

- Kontraindikasi pada gejala obstruksi atau kemungkinan striktur.
- Jarang tersedia dan harga relatif mahal.
- Enteroskopi balon tunggal dan ganda:
  - Bermanfaat pada pasien dengan dugaan PC namun hasil pemeriksaan awal tidak menunjang diagnosis dan jika ada kebutuhan untuk biopsi; juga untuk mendapatkan jaringan untuk menyingkirkan TB
  - Untuk penilaian perdarahan yang belum jelas (*obscure*) pada PC.

## **5. 5. PEMERIKSAAN HISTOPATOLOGI**

Biopsi secara rutin diperoleh selama endoskopi. Beberapa alasan penting untuk mendapatkan biopsi meliputi:<sup>5</sup>

- Penilaian distorsi kripta, kripta yang memendek, peningkatan ruang subkripta, plasmasitosis basal merupakan fitur patologi anatomi dari kolitis kronis, dan hal ini biasanya tidak ditemukan pada kolitis infeksi akut.
- Penilaian adanya granuloma non-kaseosa, yang menunjukkan penyakit Crohn. Bila ditemukan granuloma yang banyak dan besar atau kaseosa menunjukkan diagnosis TB.
- *Cytomegalovirus* (CMV) dapat diperiksa melalui biopsi jaringan pada pasien yang menerima obat-obat immunosupresan atau kortikosteroid jangka panjang. Serologi dapat bermanfaat sebagai modalitas diagnostik tambahan (IgM CMV).

Pencarian untuk displasia dapat dilakukan jika biopsi dilakukan untuk surveilans displasia, atau jika ditemukan lesi berupa massa.

## **5. 6. PEMERIKSAAN RADIOLOGI**

Pemeriksaan pencitraan radiologi diperlukan untuk menilai keterlibatan, komplikasi, serta untuk evaluasi pasca terapi.<sup>5</sup>

- Radiografi abdomen polos:
  - Tidak spesifik, namun dapat menunjukkan penebalan dinding usus pada kolitis akut yang berat.

- Digunakan bila dicurigai adanya obstruksi atau perforasi
- Mengeksklusi adanya megakolon toksik.
- Barium enema kontras ganda (*double contrast colon in loop*)
  - Dapat digunakan untuk evaluasi mukosa kolon, menilai daerah proksimal striktur di usus, dan menilai fistula.
  - Dikontraindikasikan pada kolitis akut berat karena risiko perforasi.
  - Dapat memberikan pemetaan anatomis sebelum operasi.
- *Small-bowel follow through/ enteroklisis*

Sensitivitas *small-bowel follow through* untuk mendeteksi PC usus halus aktif hanya sebesar 65%, dibandingkan dengan 83% untuk CT-enterografi.
- Pencitraan *cross-sectional: Computed tomography (CT), magnetic resonance imaging (MRI)*
  - Pemeriksaan pencitraan usus halus (*CT enterography*, atau *MR enterography*) dilakukan pada pasien dengan kecurigaan PC bila pemeriksaan kolonoskopi tidak memungkinkan atau hasil kolonoskopi normal. Sedangkan, pada kecurigaan abses intraabdomen, perlu dilakukan pemeriksaan pencitraan *cross-sectional* abdomen dan pelvis.<sup>15</sup> Untuk membantu diagnosis PC di usus halus, *CT-enterography* dan *MR-enterography* memiliki tingkat sensitivitas dan spesifisitas yang setara, yaitu sekitar 90%.
  - Untuk mendeteksi abses intraabdomen, *CT-enterography* dan *MR-enterography* keduanya memiliki sensitifitas dan spesifisitas >90%.
  - Untuk menilai fistula Crohn di perineum, MRI pelvis dianggap sebagai standar emas.

## 5. 7. DIAGNOSIS BANDING

Diagnosis banding dari kolitis ulseratif dan penyakit Crohn dapat dilihat pada tabel berikut:

**Tabel 5. Diagnosis banding pada IBD<sup>5</sup>**

	<b>Kolitis Ulseratif</b>	<b>Penyakit Crohn</b>
Diagnosis banding utama	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Acute self-limiting colitis (ASLC)</i></li> <li>- Kolitis amoeba</li> <li>- Schistosomiasis</li> <li>- Penyakit Crohn</li> <li>- Kanker kolon</li> <li>- IBS (bila petanda inflamasi positif maka bukan IBS)</li> <li>- TB intestinal</li> <li>- Enteropati OAINS</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- TB intestinal</li> <li>- <i>Behcet disease</i></li> <li>- Kolitis ulseratif</li> <li>- Enteropati OAINS</li> <li>- IBS</li> <li>- Penyakit Celiac</li> </ul>
Diagnosis banding lain	Kolitis infeksi, kolitis iskemik, kolitis radiasi, <i>collagenous/lymphocytic colitis</i>	Kolitis iskemik, kolitis radiasi, <i>eosinophilic enteritis</i> , limfoma intestinal, kanker kolon

### 5.7.1. Membedakan kolitis ulseratif dan penyakit Crohn

**Tabel 6. Perbedaan KU dan PC<sup>5</sup>**

	<b>Gambaran Tipikal KU</b>	<b>Gambaran Tipikal PC</b>
Klinis	<ul style="list-style-type: none"> <li>- diare (dengan jumlah sedikit-sedikit) dan urgensi</li> <li>- predominan diare berdarah</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- diare disertai nyeri abdomen, malnutrisi</li> <li>- dapat ditemukan massa abdomen</li> <li>- lesi perianal</li> </ul>
Endoskopi dan radiologi	<ul style="list-style-type: none"> <li>- inflamasi kolon superfisial difus</li> <li>- keterlibatan rektum</li> <li>- erosi dangkal dan ulkus</li> <li>- perdarahan spontan</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- lesi transmural diskontinu</li> <li>- terutama melibatkan ileum dan kolon sisi kanan</li> <li>- tampilan <i>cobblestone</i></li> <li>- ulkus longitudinal</li> <li>- fisura dalam</li> </ul>
Histopatologi	<ul style="list-style-type: none"> <li>- inflamasi difus di mukosa atau submukosa</li> <li>- distorsi kript</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- inflamasi granulomatosa (non-kaseosa)</li> <li>- fisura atau ulkus aphtosa dapat ditemukan, seringkali inflamasi transmural (dari sediaan operasi, tak terjangkau melalui forsep biopsi per endoskopi)</li> </ul>
Penanda serologi	<i>Perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibody</i> (p-ANCA)	anti- <i>Saccharomyces cerevisiae</i> antibody (ASCA)

## 5.7.2. Membedakan tuberkulosis intestinal dan penyakit Crohn

**Tabel 7. Perbedaan tuberkulosis intestinal dan penyakit Crohn<sup>5</sup>**

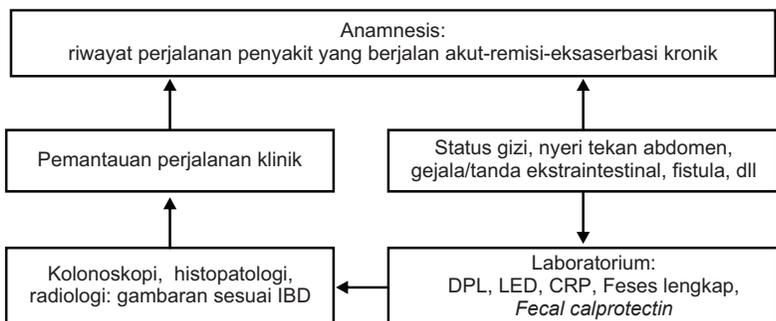
Gambaran	TB	Penyakit Crohn
Klinis	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Riwayat TB atau diketahui TB</li> <li>- Kontak TB positif</li> <li>- Lebih jarang fistula, abses abdomen, keterlibatan perianal</li> <li>- Rontgen toraks abnormal (tidak selalu didapatkan)</li> <li>- Jarang melibatkan rektum</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Lebih sering ditemukan fistula</li> <li>- Abses dinding perut</li> <li>- <i>Keterlibatan anal dan peri-rectal</i></li> <li>- BAB berdarah</li> <li>- Perforasi usus</li> </ul>
Endoskopi	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ulkus superfisial berbentuk transversal, yang lama-kelamaan menjadi ulkus sirkumferensial</li> <li>- Pseudopolip</li> <li>- Sekum&gt;ileum</li> <li>- Keterlibatan katup ileo-sekal (<i>gaping</i>)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ulkus berbentuk longitudinal</li> <li>- <i>Cobblestone</i></li> <li>- Ulkus aphtosa</li> <li>- Ileum&gt;sekum</li> <li>- Katup ileo-sekal dapat mengalami stenosis maupun ulserasi</li> </ul>
Histopatologi	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Granuloma besar dan tegas</li> <li>- Granuloma submukosa</li> <li>- Nekrosis kaseosa</li> <li>- Batang tahan asam positif</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Granuloma non kaseosa dapat ditemukan pada 50% kasus</li> </ul>
Tes spesifik	<ul style="list-style-type: none"> <li>- IGRA</li> <li>- Tes kulit PPD</li> <li>- Kultur TB dari sampel biopsi</li> <li>- PCR TB dari sampel biopsi</li> <li>- Rontgen toraks untuk TB paru</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- jika ASCA dan tes IGRA (<i>interferon gamma release assay</i>) tersedia dan tes ASCA positif dan tes IGRA negatif, maka spesifisitas untuk PC tinggi</li> </ul>
Radiologi	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sekum&gt;ileum</li> <li>- Penebalan asimetris</li> <li>- Asites</li> <li>- Pembesaran kelenjar getah bening peri-sekal</li> <li>- KGB mesenterika &gt;1cm dengan kalsifikasi</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ileum&gt;sekum</li> <li>- Penebalan simetris</li> <li>- KGB mesenterika 3-8mm</li> <li>- Pembesaran vaskular mesenterika (<i>comb sign</i>)</li> </ul>

## IBD dan Tuberkulosis Intestinal

- TB intestinal harus dieksklusi sebelum diagnosis IBD dibuat.
- Pada pasien dengan kecurigaan tinggi TB, jika TB tidak dapat dieksklusi, terapi empiris OAT dapat diberikan dan kortikosteroid ditunda.
- Sekuens gejala pada TB umumnya adalah demam, nyeri abdomen, diare; sedangkan pada PC adalah nyeri abdomen, diare, dan demam (dapat tidak ada demam).
- Asites dan hepatosplenomegali dapat ditemukan pada TB, namun jarang pada PC.

## 5. 8. ALUR DIAGNOSIS IBD

Secara praktis, alur proses diagnosis IBD didasarkan kepada: (1) Anamnesis yang akurat, adanya perjalanan penyakit yang akut disertai eksaserbasi kronik-remisi, diare, kadang berdarah, nyeri perut, serta ada riwayat keluarga. (2) Gambaran klinis yang sesuai. (3) Data laboratorium yang menyingkirkan penyebab inflamasi lain, terutama untuk Indonesia adanya infeksi gastrointestinal. Eksklusi penyakit TB sangat penting mengingat gambaran kliniknya sangat mirip dengan PC. (4) Temuan endoskopik yang karakteristik dan didukung konfirmasi histopatologi. (5) Temuan gambaran radiologi yang khas. (6) Pemantauan perjalanan klinik pasien yang bersifat akut-remisi-eksaserbasi kronik.



Bagan 3. Alur Diagnosis IBD

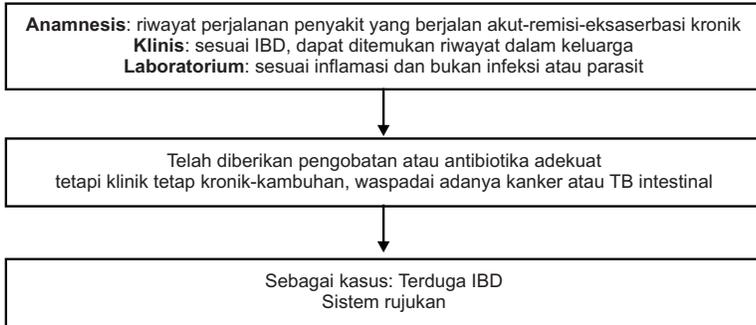
Realitas permasalahan di Indonesia dalam hal temuan kasus baru (diagnosis kasus) IBD adalah tidak meratanya ketersediaan fasilitas penunjang diagnostik seperti endoskopi dan radiologi. Dalam keadaan demikian, selain faktor sistem rujukan, maka harus ditingkatkan kemampuan klinik dalam menegakkan diagnosis pereksklusionum untuk memperoleh temuan kasus baru (kasus terduga) IBD. Sebagian besar penyakit infeksi dapat disingkirkan/ ditegakkan berdasarkan gambaran klinik dan laboratorium (atau radiologi) yang tersedia.

Di sini pentingnya peran pelayanan kesehatan lini pertama dalam menjangkau temuan kasus baru IBD (*case finding*). Tetapi selain diberikannya pengetahuan dan keterampilan dalam proses diagnosis IBD, tentunya juga harus dibekali pengetahuan dan kewenangan dalam proses pengobatan terutama bila kasus tersebut tidak dapat dirujuk untuk proses diagnosis definitif. Peran suatu konsensus profesi adalah untuk mengayomi hal itu agar dalam penatalaksanaan dapat dipertanggungjawabkan kaidah ilmiahnya walaupun terdapat keterbatasan dalam sarana penunjang diagnostik.

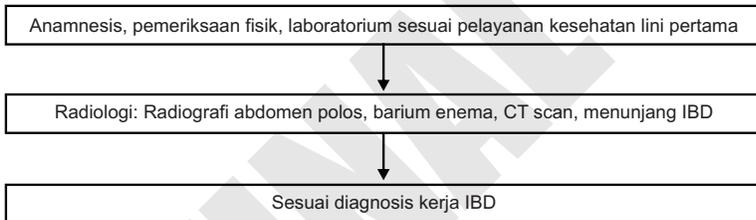
Gambaran/perjalanan klinis, data laboratorium dan beberapa data penunjang diagnostik pada prinsipnya dapat membawa dokter ke arah suatu diagnosis kerja (dalam CMBM disebut sebagai simpulan/rumusan masalah) yang diawali dari kasus terduga IBD (*possible IBD*), masalah (diagnosis kerja) IBD serta berakhir sebagai diagnosis definitif IBD.

Secara konseptual alur diagnosis pada pelayanan lini pertama (*primary care*) dapat disederhanakan seperti pada bagan 4 di bawah dan bagan 5 pada lini kedua (*secondary care*) dimana sarana diagnostik endoskopi belum tersedia tetapi saran penunjang lainnya sudah ada.

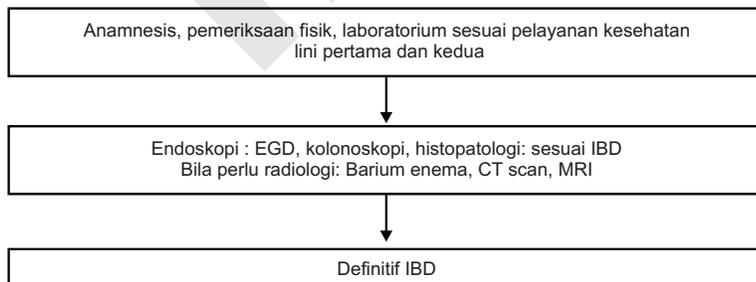
Pada pelayanan tingkat ketiga (*tertiary referral cases finding*) dimana pasien dengan masalah IBD dirujuk ke pusat pelayanan medis di RS dengan ketersediaan sarana diagnostik endoskopi lengkap, polanya dapat sampai menegakkan diagnosis IBD definitif, lihat bagan 6.



**Bagan 4. Temuan Kasus Baru (*Case Finding*) IBD di Pelayanan Kesehatan Lini Pertama (*Primary Care*)**



**Bagan 5. Temuan Kasus Baru (*Case Finding*) IBD di Pelayanan Kesehatan Tingkat Kedua (*Secondary Care*)**



**Bagan 6. Temuan Kasus Baru (*Case Finding*) IBD di Pelayanan Kesehatan Tingkat Ketiga (*Tertiary Care*)**

## VI. PEMANTAUAN AKTIVITAS PENYAKIT

Pengukuran aktivitas penyakit pada IBD sangat berguna dalam tatalaksana pasien dan untuk kepentingan penelitian. Untuk penyakit Crohn, beberapa sistem skor yang sering digunakan diantaranya *Crohn's Disease Activity Index (CDAI)* atau *Harvey-Bradshaw Index*. Sedangkan untuk kolitis ulseratif terdapat beberapa sistem skor, diantaranya: *Truelove and Witts' index*, *Powell-Tuck/St Mark's index*, *Sutherland index/Ulcerative Colitis Disease Activity index*, *Lichtiger/Modified Truelove and Witts' index*, *Rachmilewitz/Colitis Activity index*, *Mayo Score*, dan *Ulcerative Colitis Clinical Score*.<sup>19</sup>

Untuk evaluasi aktivitas penyakit berdasarkan kelainan yang ditemukan saat endoskopi, dapat digunakan sistem skor *Crohn's Disease Endoscopic Index for Severity (CDEIS)*, *Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease (SES-CD)*, dan *Rutgeerts endoscopic grading scale for postoperative recurrence* untuk PC. Sedangkan untuk KU dapat digunakan *Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity (UCEIS)*.

### 6. 1. CROHN'S DISEASE ACTIVITY INDEX (CDAI)

Sampai saat ini, CDAI (Tabel 8) adalah indeks yang paling sering digunakan pada penelitian klinis. Beberapa keterbatasan CDAI diantaranya : (1) variabilitas antar penilai, (2) skor untuk "kondisi umum" dan "intensitas nyeri perut" bersifat subjektif dan menggambarkan persepsi pasien mengenai penyakitnya, (3) perhitungan CDAI berdasarkan atas catatan harian pasien selama 7 hari sebelum evaluasi, sehingga sulit untuk digunakan pada praktik sehari-hari, (4) tidak akurat pada pasien dengan gambaran fistulasi atau stenosis, dan (5) tidak berguna pada pasien pasca reseksi ileokolon yang luas, atau pasien dengan stoma.<sup>19</sup>

Tabel 8. CDAI

Variabel	Deskripsi	Skor	Faktor Pengali
Jumlah feses cair	Jumlah dalam 7 hari		2
Nyeri abdomen	Jumlah dalam 7 hari	0= tidak ada, 1= ringan, 2= sedang, 3= berat	5
Keadaan umum	Jumlah dalam 7 hari	0= sangat baik, 1=cukup baik (sedikit di bawah normal), 2= kurang baik, 3= buruk, 4=sangat buruk	7
Komplikasi ekstraintestinal	Jumlah jenis komplikasi yang ada	Artritis, artralgia, iritis, uveitis, eritema nodosum, pyoderma gangrenosum, stomatitis aphthosa, fisura/fistula/abses ani, demam >37,8°C	20
Obat antidiare	Penggunaan dalam 7 hari terakhir	0= tidak, 1= ya	30
Massa abdomen		0= tidak ada, 2= meragukan. 5= definitif	10
Selisih hematokrit	Nilai yang diharapkan dikurangi dengan nilai pada pemeriksaan	Laki-laki: 47% - hasil pemeriksaan Perempuan: 42% - hasil pemeriksaan	6
Berat badan (BB)	Persentase deviasi dari BB ideal*	$100 \times \frac{(BB \text{ ideal} - BB \text{ saat ini})}{BB \text{ ideal}}$	1

**Interpretasi:**  
**Remisi:** skor CDAI <150. **Respon:** penurunan skor CDAI >70 atau >100. **Penyakit Crohn derajat sedang-berat:** skor CDAI 220—450. **Penyakit Crohn derajat berat:** skor CDAI >450.

\*BB ideal: tinggi badan (m)<sup>2</sup> x 25.5 = \_\_\_\_ kg (laki-laki)

tinggi badan (m)<sup>2</sup> x 22.5 = \_\_\_\_ kg (perempuan)

## 6. 2. CROHN'S DISEASE ENDOSCOPIC INDEX OF SEVERITY (CDEIS)

*Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity* (CDEIS, Tabel 9) adalah sistem penilaian yang tervalidasi untuk mengukur aktivitas penyakit luminal menggunakan endoskopi. Penggunaan CDEIS membutuhkan pelatihan dan pengalaman dalam memperkirakan batas keterlibatan permukaan mukosa dan kedalaman ulserasi.<sup>19</sup>

Tabel 9. CDEIS

Variabel	Rektum	Sigmoid dan kolon kiri	Kolon transversum	Kolon kanan	Ileum	Total
Ulserasi dalam (12 jika ada, 0 tidak ada)						Total 1
Ulserasi dangkal (6 ada, 0 tidak ada)						Total 2
Area yang terlibat (per 10 cm)						Total 3
Area dengan ulserasi (per 10 cm)						Total 4
Total 1 + Total 2 + Total 3 + Total 4 =						Total A
Jumlah segmen yang diperiksa secara parsial ataupun menyeluruh =						N
Total A/n =						Total B
Tambahkan 3 jika terdapat stenosis dengan ulkus di mana pun =						C
Tambahkan 3 jika terdapat stenosis tanpa ulkus di mana pun =						D
Total B + C + D =						CDEIS

### 6. 3. **ULCERATIVE COLITIS DISEASE ACTIVITY INDEX (UCDAI)**

Tabel 10. UCDAI

Pengukuran	Skor
<b>Frekuensi buang air besar (per hari)</b>	0 = frekuensi BAB yang normal untuk pasien 1 = 1-2 BAB lebih banyak dari normal 2 = 3-4 BAB lebih banyak dari normal 3 = 5+ BAB lebih banyak dari normal
<b>Perdarahan per rektal</b>	0 = tidak terlihat darah 1 = <i>blood streaks</i> pada feses <50% BAB 2 = darah tampak jelas pada feses pada hampir seluruh BAB 3 = keluar darah tanpa feses
<b>Temuan pada endoskopi</b>	0 = normal atau penyakit inaktif 1 = ringan 2 = sedang 3 = berat
<b>Penilaian dokter pemeriksa secara umum</b>	0 = normal 1 = sakit ringan 2 = sakit sedang 3 = sakit berat

### 6. 4. **MAYO SCORE FOR ULCERATIVE COLITIS (MSUC)**

MSUC saat ini paling banyak digunakan dalam studi klinis. Komponen endoskopi pada MSUC menilai inflamasi berdasarkan skala sebagai berikut: (0) normal, (1) eritema; penurunan pola pembuluh darah, kerentanan ringan; (2) eritema jelas, pola pembuluh darah hilang, kerentanan, erosi; dan (3) ulserasi, perdarahan spontan.<sup>19</sup>

Tabel 11. Skor Mayo untuk Kolitis Ulseratif

Skor Mayo (Indeks)	0	1	2	3
<b>Frekuensi BAB</b>	Normal	1-2x/hari lebih dari normal	3-4x/hari lebih dari normal	5x/hari lebih dari normal
<b>Perdarahan per rektal</b>	Tidak ada	Perdarahan garis ( <i>streaks</i> )	Jelas	Hampir seluruhnya darah
<b>Mukosa</b>	Normal	Friabilitas ringan	Friabilitas sedang	Perdarahan spontan
<b>Penilaian dokter</b>	Normal	Ringan	Sedang	Berat

Klasifikasi skor Mayo untuk kolitis ulseratif:

- Indeks penuh skor klinik Mayo  
Total nilai maksimal: 12. Semakin tinggi nilainya mengindikasikan derajat penyakit kolitis ulseratif yang lebih berat. Komponen kritis pada penelitian ini adalah nilai mukosa pada endoskopi. Pasien dengan nilai lebih rendah tetapi dengan nilai mukosa pada endoskopi >2 dipertimbangkan memiliki derajat penyakit yang lebih berat tanpa melihat skor total.
- Indeks parsial skor klinik Mayo.
- Pada skor parsial ini, nilai mukosa pada endoskopi tidak dimasukkan  
Remisi : 0-1  
Ringan : 2-4  
Sedang: 5-6  
Berat : 7-9

## 6. 5. **ULCERATIVE COLITIS ENDOSCOPIC INDEX OF SEVERITY (UCEIS)**

Sistem skor ini akurat untuk mengevaluasi keparahan penyakit tetapi tingkat kesepakatan rendah untuk gambaran mukosa sehat. Skor ini lebih responsif terhadap perubahan akibat terapi dibandingkan skor Mayo.

**Tabel 12. UCEIS**

Deskripsi lesi	Nilai relevan pada skala Likert	Definisi
<b>Pola vaskular</b>	Normal (0)	Pola vaskular normal dengan arborisasi kapiler jelas
	<i>Focal loss</i> (1)	Obliterasi parsial/ <i>patchy</i> dari pola vaskular
	Hilang total (2)	Hilangnya pola vaskular
<b>Perdarahan</b>	Tidak ada (0)	Tidak terlihat perdarahan
	Mukosa (1)	Bintik-bintik perdarahan atau gumpalan darah superfisial pada pembersihan
	Luminal ringan (2)	Sejumlah darah bebas pada lumen
	Luminal sedang atau berat (3)	Tampak darah mengalir dari mukosa meskipun sudah dibersihkan
<b>Erosi dan ulkus</b>	Tidak ada (0)	Mukosa normal, tidak tampak erosi atau ulkus
	Erosi (1)	Defek pada mukosa ≤5 mm, datar, warna putih atau kuning
	Ulkus superfisial (2)	Ulkus mukosa (>5 mm, dengan fibrin, superfisial)
	Ulkus dalam (3)	Ulkus dalam dengan tepi meninggi

## VII. KOMPLIKASI

Pasien dengan IBD dapat mengalami komplikasi yang berat seperti kolitis toksik, fistula, abses intraabdomen, keganasan, *primary sclerosing cholangitis*, dan *pouchitis*. Pasien dengan IBD mengalami peningkatan morbiditas dan mortalitas akibat komplikasi-komplikasi tersebut. Komplikasi tersebut memerlukan tatalaksana khusus dan multidisiplin.

### 7. 1. MEGAKOLON TOKSIK

Megakolon toksik adalah kondisi emergensi yang mengancam nyawa, merupakan spektrum aktivitas penyakit yang bermula dari kolitis toksik sampai kondisi paling berat yaitu megakolon toksik. Megakolon toksik memiliki karakteristik dilatasi kolon baik total maupun segmental yang bersifat non-obstruksi ditambah toksisitas sistemik. Kondisi ini dapat ditemui baik pada penyakit Crohn maupun kolitis ulseratif.

Etiologi megakolon toksik belum sepenuhnya diketahui. Kontraksi otot polos kolon yang terganggu dan penurunan tekanan basal lumen kolon diduga merupakan penyebab utama.<sup>20,21</sup> Hasil akhirnya adalah paralisis usus dan dilatasi. Hipotesis yang lain adalah peningkatan kadar *nitric oxide synthase* pada lapisan muskularis pasien dengan IBD.<sup>22</sup> Hal-hal yang diduga memicu terjadinya megakolon toksik pada IBD antara lain penggunaan barium enema, penghentian steroid atau 5-ASA secara mendadak, penggunaan obat golongan narkotik atau antikolinergik, kemoterapi dan kolonoskopi.<sup>23</sup>

Megakolon toksik didiagnosis dengan adanya dilatasi kolon lebih dari 6 cm pada pemeriksaan foto polos abdomen ditambah dengan gejala-gejala kolitis toksik yaitu suhu lebih dari 38° C, denyut nadi lebih dari 90 kali per menit, leukositosis, dan anemia.<sup>24</sup> Selain itu didapatkan gejala-gejala toksisitas sistemik lain yaitu dehidrasi, perubahan kesadaran, gangguan elektrolit dan hipotensi.

Tatalaksana pertama yang penting adalah pemberian cairan secara adekuat. Direkomendasikan pemberian antibiotik spektrum luas untuk kuman-kuman enterik yang bertujuan mengurangi risiko perforasi.<sup>25</sup> Pasien dapat sementara dipuaskan dengan nutrisi parenteral. Pembedahan merupakan tatalaksana utama pada megakolon toksik, namun pada beberapa pasien tatalaksana konservatif dengan monitoring yang ketat masih dapat dilakukan. Indikasi mutlak untuk pembedahan adalah perforasi, perdarahan yang tidak terkontrol dan dilatasi kolon yang progresif.

### **Rekomendasi**

- **Diagnosis megakolon toksik dengan gejala kolitis toksik ditambah dengan pemeriksaan radiologi yang menunjang (dilatasi kolon).**
- **Tatalaksana inisial megakolon toksik meliputi pemberian cairan adekuat, antibiotik spektrum luas, dan nutrisi parenteral.**
- **Tatalaksana utama megakolon toksik adalah pembedahan.**

## **7. 2. FISTULA PADA PENYAKIT CROHN**

Fistula merupakan salah satu karakteristik klinis penyakit Crohn. Fistula dapat terjadi pada seluruh bagian saluran cerna. Fistula dapat terjadi secara internal dengan organ-organ intraabdomen (misalnya fistula enteroenterik) atau eksternal (fistula enterokutan).

Manifestasi klinis bergantung pada lokasi fistula. Pasien dengan fistula enteroenterik dapat tidak bergejala. Gejala dari fistula enterovagina yaitu ada feces atau udara dari vagina. Infeksi saluran kemih berulang dengan kuman-kuman enterik merupakan gejala fistula enterovesika. Fistula ke organ-organ intraabdomen dapat menimbulkan abses intraabdomen. Ekskresi feces pada kulit adalah gejala yang jelas pada fistula enterokutan.

Diagnosis ditegakkan dengan gejala klinis dan pemeriksaan penunjang. Pemeriksaan penunjang yang dapat membantu adalah

pemeriksaan barium, *small bowel follow through* dengan flouroskopi, CT scan dan MRI.<sup>26</sup> Endosonografi rektal dan MRI pelvis dapat membantu untuk diagnosis fistula perianal.<sup>26</sup>

Pasien penyakit Crohn dengan fistula memerlukan tatalaksana multidisiplin antara ahli gastroenterologi dan bedah digestif. Pasien dengan fistula pada penyakit Crohn direkomendasikan pemberian terapi kombinasi anti-TNF alfa dengan imunomodulator seperti azatrioprin setidaknya 12 sampai 24 minggu sebelum menghentikan imunomodulator. Pada sebuah meta-analisis pada pasien-pasien penyakit Crohn menunjukkan tingkat penyembuhan fistel yang lebih tinggi pada kelompok yang mendapatkan terapi biologik. Pasien-pasien yang refrakter terhadap terapi medikamentosa dipertimbangkan tindakan pembedahan. Tindakan pembedahan sebaiknya tidak dilakukan pada kondisi IBD yang aktif. Tatalaksana terbaik adalah kombinasi antara tindakan pembedahan dengan terapi medikamentosa yang optimal.

### **Rekomendasi**

- **Pasien penyakit Crohn dengan fistula memerlukan tatalaksana multidisiplin.**
- **Tatalaksana medikamentosa penyakit Crohn dengan fistula menggunakan pendekatan “*top-down*” dengan menggunakan *biologic agent* dengan imunomodulator.**

### **7. 3. ABSSES INTRAABDOMEN**

Abses intraabdomen pada pasien IBD umumnya berhubungan dengan terjadinya fistula ke rongga intraperitoneal atau retroperitoneum. Diagnosis abses intraabdomen harus dipikirkan pada kasus penyakit Crohn dengan nyeri abdomen, demam dan leukositosis. Abses didiagnosis dengan pemeriksaan penunjang CT scan atau MRI.

Tatalaksana utama adalah drainase baik secara perkutaneus jika memungkinkan atau secara surgikal. Direkomendasikan pemberian antibiotik spektrum luas untuk kuman-kuman enterik. Penutupan

fistula membutuhkan pemberian terapi biologik dan immunodulator. Pada kasus abses intraabdomen pemberian steroid sebaiknya dihindari.

## Rekomendasi

- **Tatalaksana utama abses intraabdomen pada IBD adalah drainase baik perkutaneus maupun surgikal**

## 7. 4. DISPLASIA DAN KANKER KOLOREKTAL

Risiko terjadinya kanker kolorektal dan displasia meningkat pada pasien-pasien IBD baik kolitis ulseratif maupun penyakit Crohn. Pasien dengan kolitis yang ekstensif (pankolitis) memiliki risiko terbesar terjadinya kanker kolorektal.

Surveilans displasia pada pasien IBD saat ini direkomendasikan penggunaan kromoendoskopi dengan biopsi terarah. Teknik ini memiliki tingkat deteksi displasia yang paling tinggi.<sup>27</sup> Alternatif lainnya untuk surveilans adalah kolonoskopi dengan biopsi acak (4 buah biopsi setiap 10 cm dari sekum sampai rektum). Pada pasien dengan kolitis ulseratif sisi kiri yang ekstensif atau penyakit Crohn yang melibatkan lebih dari 2/3 kolon direkomendasikan kolonoskopi surveilans setiap 1 sampai 3 tahun.<sup>28</sup>

Skrining displasia dengan kolonoskopi direkomendasikan pada 8 tahun setelah onset gejala. Waktu yang direkomendasikan untuk surveilans selanjutnya bergantung pada derajat risiko, seperti yang tercantum pada tabel berikut.<sup>12</sup>

**Tabel 13. Waktu Surveilans Endoskopi Berdasarkan Derajat Risiko<sup>12</sup>**

Derajat risiko	Faktor risiko	Waktu surveilans
<b>Rendah</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kolitis ekstensif dengan inflamasi ringan berdasarkan pemeriksaan endoskopi atau histopatologi</li> <li>• Kolitis melibatkan &lt; 50% bagian kolon</li> </ul>	Setiap 5 tahun
<b>Sedang</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kolitis ekstensif dengan inflamasi ringan berdasarkan pemeriksaan endoskopi dan/ atau histopatologi</li> <li>• Riwayat keluarga menderita kanker kolorektal pada usia &gt; 50 tahun</li> </ul>	Setiap 2-3 tahun

Derajat risiko	Faktor risiko	Waktu surveilans
<b>Tinggi</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kolitis ekstensif dengan inflamasi sedang-berat berdasarkan pemeriksaan endoskopi dan/atau histopatologi</li> <li>• Riwayat keluarga menderita kanker kolorektal pada usia &lt; 50 tahun</li> <li>• Riwayat <i>primary sclerosing cholangitis</i> (termasuk pasca transplantasi hepar ortotopik)</li> <li>• Striktur dalam 5 tahun terakhir</li> <li>• Displasia dalam 5 tahun terakhir pada pasien yang menolak tindakan bedah</li> </ul>	Setiap tahun

Pada lesi displasia yang masih memungkinkan untuk direseksi secara endoskopik, tatalaksana per endoskopi *Endoscopic Submucosal Dissection* (ESD) dapat dilakukan dengan pemantauan/evaluasi lebih ketat. Jika pada evaluasi tidak terjadi reseksi yang komplis atau terbukti karsinoma dari histologi maka tatalaksananya adalah pembedahan. Surveilans endoskopi direkomendasikan dalam 3-6 bulan setelah ESD. Jika tidak terdapat rekurensi, kolonoskopi ulang perlu dilakukan dalam 1 tahun setelah surveilans.<sup>29</sup> (*strong recommendation, moderate quality evidence*)

## Rekomendasi

- Surveilans displasia dan kanker kolorektal direkomendasikan untuk pasien kolitis ulseratif dan penyakit Crohn dengan keterlibatan 1/3 kolon atau lebih dimulai sejak 8 tahun setelah terdiagnosis IBD.
- Surveilans per endoskopik yang direkomendasikan adalah dengan metode kromoendoskopi atau *Image Enhanced Endoscopy* atau *high definition white light endoscopy* (HD-WLE) dengan biopsi terarah pada lesi yang mencurigakan atau jika tidak memungkinkan dengan biopsi acak.
- Pada pasien dengan kolitis ulseratif sisi kiri, ekstensif atau penyakit Crohn yang melibatkan lebih dari 2/3 kolon direkomendasikan kolonoskopi surveilans setiap 1 sampai 3 tahun.
- EMR/ESD merupakan pilihan utama untuk lesi displasia.

## 7. 5. OBSTRUksi INTESTINAL

Obstruksi intestinal merupakan salah satu komplikasi berat pada IBD terutama pada penyakit Crohn dan sering memerlukan reseksi usus berulang yang kemudian menjadi *short bowel syndrome*. Obstruksi intestinal pada penyakit Crohn dapat disebabkan oleh striktur atau adhesi.

Pada obstruksi intestinal, dapat terjadi gejala konstipasi dan tidak bisa flatus. Pada pemeriksaan fisis abdomen akan ditemukan perubahan bising usus.<sup>5</sup> Pada foto polos abdomen dapat ditemukan gambaran dilatasi usus.<sup>30</sup> Pemeriksaan penunjang CT scan cukup sensitif untuk menilai lokasi dan etiologi obstruksi. Endoskopi gastrointestinal terutama kolonoskopi dan enteroskopi sebaiknya dilakukan pada kasus-kasus obstruksi parsial kecuali pada kondisi megakolon toksik.

Tatalaksana obstruksi intestinal meliputi tatalaksana konservatif, endoskopi dan pembedahan. Kasus obstruksi parsial pada usus halus masih dapat dilakukan tatalaksana konservatif dengan dekompresi, apabila tidak ada perbaikan klinis obstruksi dalam 6 hari maka tatalaksana pembedahan dilakukan. Tatalaksana endoskopi yang dapat dilakukan adalah dilatasi balon dengan berbagai teknik dilakukan pada kasus-kasus obstruksi sederhana, namun tidak efektif pada striktur yang panjang dan IBD yang aktif.

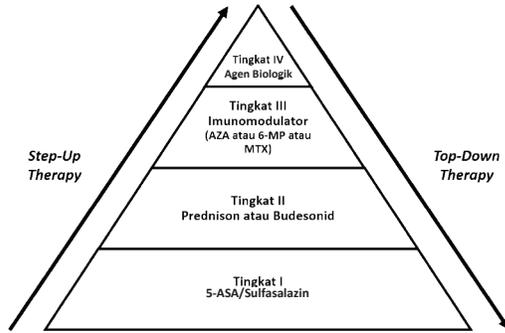
## VIII. PENATALAKSANAAN

Penatalaksanaan IBD mencakup terapi suportif, farmakologik, dan pembedahan. Hal lain yang tak kalah penting adalah edukasi terhadap pasien. Pasien perlu dijelaskan secara komprehensif mengenai penyakit IBD, penyulit serta pilihan pengobatan.<sup>31,32</sup>

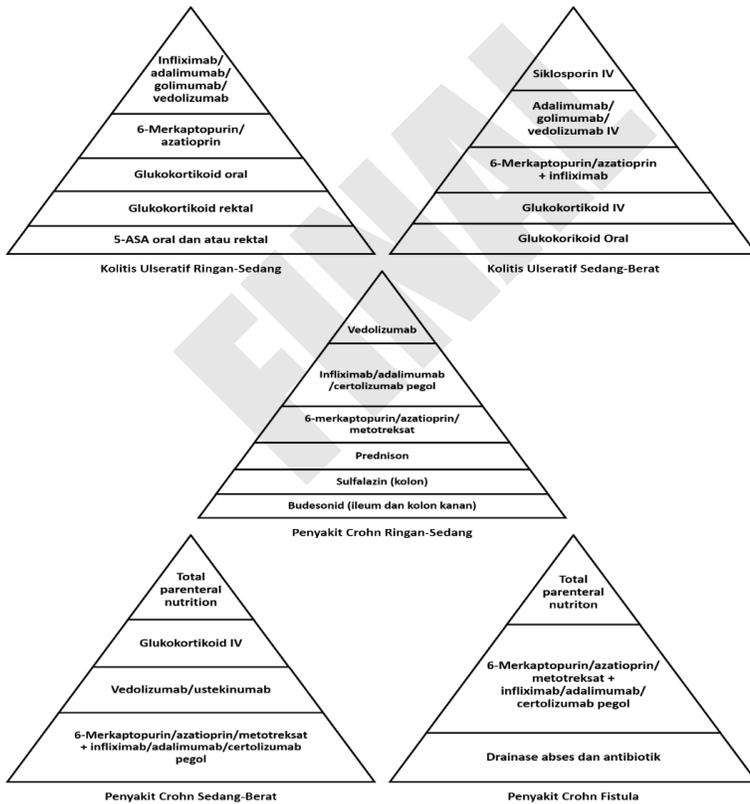
Penatalaksanaan IBD bersifat jangka panjang dan *patient-centric*. Hal-hal yang perlu dipertimbangkan dalam manajemen IBD adalah:<sup>32</sup>

1. Tipe IBD (kolitis ulseratif atau penyakit Crohn)
  2. Ektensi dan lokasi lesi
  3. Derajat keparahan penyakit
  4. Adanya penyakit penyerta dan penyulit
  5. Respons pengobatan
  6. Toleransi terhadap pengobatan
  7. Akses pasien terhadap pilihan diagnostik dan pengobatan
- Pengobatan IBD secara umum memiliki beberapa sasaran yaitu:<sup>31,32</sup>
1. Memperbaiki dan mempertahankan kualitas hidup yang optimal
  2. Mengobati kondisi akut (menghilangkan keluhan, meminimalisir efek samping serta mengurangi proses inflamasi usus dan mencapai *mucosal healing*)
  3. Mempertahankan status remisi (klinis dan endoskopik) bebas steroid
  4. Mencegah penyulit, perawatan rumah sakit serta intervensi bedah
  5. Mempertahankan status nutrisi yang adekuat

Saat ini strategi pengobatan IBD terbagi menjadi 2 yaitu *step-up therapy* dan *top-down therapy*. Selama ini *step-up therapy* merupakan protokol yang sering diterapkan pada pasien-pasien IBD. Pada *top-down therapy*, agen biologik dan imunomodulator merupakan pilihan utama.<sup>32</sup> Kedua strategi pengobatan tersebut tercantum dalam gambar 1 dan 2 di bawah ini.



Gambar 1. Strategi Pengobatan IBD (diadaptasi dari Tsui 2018)<sup>33</sup>



Gambar 2. Strategi Pengobatan pada PC dan KU<sup>9</sup> (diadaptasi dari Harrison 20<sup>th</sup> edition)

## **8. 1. PENGATURAN DIET DAN MODIFIKASI GAYA HIDUP**

Selain terapi medikamentosa, pengaturan diet dan modifikasi gaya hidup juga perlu diperhatikan dalam tatalaksana pasien IBD. Konsumsi makanan tinggi karbohidrat, tinggi lemak, dan rendah serat, seperti pada makanan cepat saji, harus dikurangi.<sup>8,34,35</sup> Konsultasi dengan ahli gizi juga dapat dipertimbangkan, terutama pada pasien yang memiliki risiko malnutrisi. Beberapa penelitian telah menyebutkan bahwa konsumsi makanan tersebut dapat memengaruhi aktivitas mikroba intestinal dan merupakan salah satu faktor risiko dari IBD. Studi lain juga menyebutkan bahwa terdapat hubungan antara kebiasaan merokok, gangguan psikologis (cemas, stress, depresi, dll), dan kurang tidur dapat meningkatkan risiko seseorang menderita IBD.<sup>8,34</sup> Oleh karena itu, pengaturan diet dan modifikasi gaya hidup perlu untuk dilakukan, serta membutuhkan kolaborasi yang baik antara tenaga medis dan keluarga.

## **8. 2. TERAPI FARMAKOLOGI**

Terdapat berbagai macam pilihan terapi farmakologik pada IBD. Obat-obat yang dapat digunakan yaitu steroid, aminosalisilat, imunomodulator, serta agen biologik.<sup>36</sup> Berikut akan dibahas lebih lanjut mengenai obat-obat tersebut.

### **8. 2. 1. Steroid**

Steroid hanya memiliki indikasi pada IBD dalam kondisi aktif. Steroid berperan sebagai obat yang dapat menginduksi fase remisi, namun tidak terbukti perannya dalam mempertahankan fase remisi.<sup>30,31</sup> Kontraindikasi pemberian steroid pada IBD adalah penyakit Crohn (PC) tipe *penetrating* (termasuk penyakit perianal), diabetes melitus yang tidak terkontrol, hipertensi yang tidak terkontrol, osteoporosis, ulkus peptikum, serta infeksi. Semua kondisi tersebut termasuk kontraindikasi relatif.<sup>31</sup>

Mekanisme kerja steroid cukup banyak. Efek steroid pada leukosit adalah:<sup>31,32</sup>

1. Menurunkan migrasi dan aktivasi leukosit
2. Menekan aktivasi NF-kB
3. Menghambat fosfolipase A2
4. Menghambat kerja *cyclooxygenase-2* (COX-2) dan *inducible nitric oxide synthase* (NOS)
5. Mengurangi produksi sitokin dan mediator lipid
6. Meningkatkan degradasi kinin

Sementara itu efek steroid pada sel endotel adalah sebagai berikut:<sup>31,32</sup>

1. Mengurangi ekspresi molekul adhesi
2. Menurunkan permeabilitas kapiler

Sediaan steroid yang digunakan juga bermacam-macam. Pemilihan sediaan dan rute pemberian tergantung dari lokasi dan derajat keparahan penyakit IBD. Preparat intravena yang dapat diberikan adalah hidrokortison serta metilprednisolon. Sediaan oral mencakup prednison, metilprednisolon, dan budesonid. Di luar negeri terdapat sediaan enema dan supositoria.<sup>31,36</sup> Efek samping konsumsi steroid amat banyak. Hal ini juga yang menjadi salah satu alasan yang membatasi penggunaan steroid jangka panjang.

### **Penggunaan Steroid pada Kolitis Ulseratif**

Steroid sistemik dapat digunakan pada kolitis ulseratif dengan:<sup>31,35-37</sup>

1. Derajat keparahan sedang-berat
2. Derajat keparahan ringan yang tidak berespons dengan mesalazin
3. Kolitis ulseratif berat

Steroid intravena merupakan terapi pilihan pada KU berat. Jenis steroid yang dapat diberikan adalah metilprednisolon 1 x 60 mg intravena atau hidrokortison 4 x 100 mg intravena. Cara pemberian bolus sama efektifnya dengan pemberian infus kontinu. Suatu telaah sistematis dari 32 penelitian terapi steroid untuk KU berat, didapatkan bahwa respons terhadap steroid mencapai 67% (IK 95% 65-69%). Sebanyak 29% (IK 95% 28-31%) pasien menjalani kolektomi. Angka mortalitas dari studi tersebut adalah 1% (IK 95% 0,7-1,6%).<sup>38</sup> Respons terhadap steroid intravena harus dinilai pada hari ketiga pemberian. Jika tidak terdapat

respons pada hari ketiga, perlu dipertimbangkan pemberian obat lain (*salvage therapy*) seperti agen biologik. Pembedahan direkomendasikan jika tidak ada perbaikan setelah 4-7 hari *salvage therapy*.<sup>38</sup>

Pada kondisi KU lain selain kolitis berat, steroid sistemik (seperti prednison atau metilprednisolon) dapat diberikan dengan dosis setara 40-60 mg prednison selama 1-2 minggu.<sup>38</sup> Setelah itu, dilakukan *tapering off* 5 mg/minggu sampai 20 mg, dilanjutkan dengan 2,5-5 mg/minggu. Steroid sistemik digunakan dalam jangka waktu 8-12 minggu (maksimal).<sup>15,37-39</sup>

### **Rekomendasi terapi steroid pada KU:**

- 1. Steroid sistemik oral (dosis setara 40-60 mg prednison) direkomendasikan sebagai terapi induksi remisi pada pasien KU dengan derajat keparahan sedang-berat (*strong recommendation, moderate quality evidence*)**
- 2. Steroid sistemik oral (dosis setara 40-60 mg prednison) direkomendasikan sebagai terapi induksi remisi pada pasien KU (E1, E2 maupun E3) yang tidak berespons dengan 5-ASA (*Strong recommendation, low quality evidence*)**
- 3. Steroid sistemik tidak direkomendasikan sebagai terapi rumatan pada KU (*strong recommendation, moderate quality evidence*)**

### **Penggunaan Steroid pada Penyakit Crohn**

Pemberian steroid intravena direkomendasikan untuk kasus PC berat, sedangkan pemberian steroid oral direkomendasikan untuk kasus PC ringan-sedang.<sup>38,39</sup> Sebuah meta-analisis dari Coward, dkk. membuktikan bahwa kortikosteroid lebih efektif dibandingkan plasebo (OR 3,86; IK 95% 2,51-6,06), mesalazin dosis tinggi (OR 1,83; IK 95% 1,16-2,88), dan sulfasalazin (OR 2,48; IK 95% 1,34-4,71) pada PC.<sup>38</sup> Dosis steroid intravena maupun oral pada PC tersebut sama dengan dosis pada KU.

Steroid sistemik harus dipertimbangkan pada PC kolonik dan usus halus yang ekstensif. Panduan *American College of Gastroenterology* (ACG) 2018 merekomendasikan steroid oral pada PC sedang-berat

untuk jangka waktu pendek sampai tercapai perbaikan klinis, dan tidak dianjurkan untuk digunakan sebagai terapi rumatan (*strong recommendation, moderate quality evidence*). Pemberian steroid jangka panjang sebagai terapi rumatan tidak dianjurkan karena efek samping yang banyak serta tidak terbukti memperbaiki mukosa usus atau *mucosal healing*. Oleh karena itu, penggunaan *steroid-sparing agent* perlu dipertimbangkan untuk terapi rumatan PC.<sup>37</sup>

Budesonid *controlled ileal release* merupakan terapi induksi remisi terpilih pada PC ileosekal dengan derajat keparahan ringan maupun sedang.<sup>41</sup> Sebuah meta-analisis yang dilakukan oleh Coward, dkk. menyebutkan bahwa budesonid *controlled ileal release* efektif dalam mengobati PC ringan-sedang, terutama yang melibatkan ileum dan kolon dekstra (OR 3,18; IK 95% 2,11-4,30).<sup>40</sup> Panduan ACG 2018 menyebutkan bahwa budesonid *controlled ileal release* direkomendasikan untuk terapi induksi remisi PC ileosekal (*strong recommendation, low quality evidence*). Dosis budesonid *controlled ileal release* yang dianjurkan adalah 9 mg/hari selama 4-8 minggu dilanjutkan dengan *tapering off*.<sup>32,38</sup> Panduan ACG 2018 menyatakan bahwa budesonid *controlled ileal release* tidak dianjurkan sebagai terapi rumatan atau digunakan lebih dari empat bulan (*strong recommendation, moderate quality evidence*).<sup>37</sup>

#### **Rekomendasi terapi steroid pada PC:**

- 1. Budesonid controlled ileal release (dosis 9 mg/hari) direkomendasikan sebagai terapi induksi remisi pada PC ileo-sekal dengan derajat keparahan ringan-sedang (*strong recommendation, low quality evidence*)**
- 2. Steroid oral (dosis setara 40-60 mg prednison) direkomendasikan sebagai terapi induksi pada PC dengan derajat keparahan sedang-berat (*strong recommendation, moderate quality evidence*)**
- 3. Steroid intravena (metilprednisolon 1 x 60 mg atau hidrokortison 4 x 100 mg) direkomendasikan untuk PC berat atau fulminan (*conditional recommendation, moderate quality evidence*).**

## 8. 2. 2. Aminosalisilat

Aminosalisilat terdiri dari mesalazin dan sulfasalazin. Sulfasalazin merupakan kombinasi dari mesalazin dan sulfapiridin. Yang memiliki efek anti-inflamasi adalah 5-ASA, sedangkan sulfapiridin merupakan karier 5-ASA ke kolon.<sup>39</sup>

Aminosalisilat memiliki indikasi untuk diberikan pada KU sebagai terapi fase induksi dan rumatan serta PC aktif dengan derajat aktivitas penyakit ringan. Terdapat kontraindikasi aminosalisilat yaitu riwayat alergi salisilat atau sulfonamid untuk sulfasalazin serta riwayat alergi salisilat dan gagal ginjal untuk mesalazin.<sup>30</sup>

Sediaan 5-ASA terdiri atas mesalazin dan sulfasalazin. Sediaan yang tersedia di Indonesia adalah sediaan oral.

### Penggunaan Aminosalisilat pada Kolitis Ulseratif

5-ASA supositoria diindikasikan pada KU ringan sedang atau proktitis aktif, baik untuk induksi remisi maupun terapi pemeliharaan. Pemberian secara supositoria akan membuat obat lebih cepat mencapai usus dan ditoleransi lebih baik.<sup>37,39</sup> Dosis 5-ASA supositoria yang direkomendasikan untuk induksi remisi adalah 1-1,5 gram/hari, sedangkan untuk terapi pemeliharaan adalah 0,5-1 gram/hari selama 3x/minggu (RR 0,50; IK 95% 0,32-0,79). Pemberian dosis tunggal atau dosis terbagi tidak memberikan perbedaan yang bermakna.<sup>37,39</sup>

#### Rekomendasi terapi 5-ASA pada KU:

1. **Preparat 5-ASA rektal (dosis 1 gram/hari) direkomendasikan sebagai terapi pemeliharaan pada KU (E1) dengan derajat keparahan ringan (*strong recommendation, moderate quality evidence*)**
2. **Preparat 5-ASA enema (dosis 1 gram/hari) direkomendasikan sebagai terapi induksi remisi pada KU sisi kiri (E2) dengan derajat keparahan ringan (*strong recommendation, moderate quality evidence*).**
3. **Preparat 5-ASA oral (dosis minimal 2 gram/hari) direkomendasikan sebagai terapi induksi remisi pada KU**

ekstensif (E3) dengan derajat keparahan ringan (*strong recommendation, moderate quality evidence*)

4. Preparat 5-ASA oral (dosis minimal 2 gram/hari) direkomendasikan sebagai terapi pemeliharaan pada KU ekstensif (E3) / sisi kiri (E2) dengan derajat aktivitas ringan (*strong recommendation, moderate quality evidence*).

### **Penggunaan Aminosalisilat pada Penyakit Crohn**

Mesalazin oral tidak direkomendasikan untuk terapi rumatan (*strong recommendation, low quality evidence*).<sup>39</sup> Tidak tersedia cukup data yang menunjukkan efektivitas dari mesalazin sebagai terapi rumatan untuk kasus PC yang telah mengalami remisi.<sup>40</sup>

#### **Rekomendasi 5-ASA pada PC:**

Sulfasalazin (dosis 3-6 gram/hari) termasuk terapi yang efektif untuk mengobati gejala pada PC kolonik dengan derajat aktivitas ringan-sedang (*conditional recommendation, low quality evidence*)

### **8. 2. 3. Imunomodulator**

Pada kasus KU atau PC yang tidak berespons dengan terapi steroid, pemberian *corticosteroid-sparing agents* harus dipertimbangkan. Imunomodulator seperti tiopurin, metotreksat, dan *calcineurin inhibitor* termasuk dalam golongan *corticosteroid-sparing agents* yang lazim digunakan.

### **Penggunaan Imunomodulator pada Kolitis Ulseratif**

#### **a. Tiopurin**

Azatioprin dan 6-merkaptopurin merupakan contoh obat golongan tiopurin. Secara umum, kedua jenis obat ini memiliki awitan kerja lebih kurang dua belas minggu, sehingga lebih cocok digunakan sebagai terapi pemeliharaan dibandingkan dengan terapi induksi remisi.<sup>37,39</sup> Pada kasus KU, obat ini diindikasikan untuk pasien yang sering relaps

setelah konsumsi 5-ASA dosis optimal, intoleran dengan 5-ASA, dan *steroid dependent*.<sup>38</sup> Untuk KU refrakter, penggunaan obat ini akan lebih efektif jika dikombinasikan dengan anti-TNF  $\alpha$  atau vedolizumab.<sup>37,39</sup>

Tiopurin memiliki efektivitas yang cukup baik pada pasien yang relaps setelah steroid dihentikan.<sup>40</sup> Obat golongan tiopurin ini tidak direkomendasikan untuk terapi induksi remisi karena tidak efektif dibandingkan plasebo (*strong recommendation, low quality evidence*).<sup>39</sup> Sedangkan untuk terapi pemeliharaan belum ada bukti yang cukup untuk menentukan durasi penggunaannya.<sup>38</sup>

### **b. Calcineurin inhibitor**

Imunomodulator lain yang dapat diberikan untuk KU refrakter steroid adalah golongan *calcineurin inhibitor* seperti siklosporin dan takrolimus, hanya jika steroid intravena tidak menunjukkan respons yang adekuat.<sup>38</sup> Dosis yang dianjurkan untuk siklosporin adalah 2-4 mg/kg/hari intravena. Sebuah uji klinis dari Lichtiger, dkk. menunjukkan bahwa sembilan dari sebelas pasien yang mengalami gagal terapi dengan steroid intravena mengalami perbaikan setelah diberikan siklosporin 4 mg/kg/hari intravena. Kontraindikasi dari pemberian siklosporin ini sendiri adalah adanya hipomagnesemia dan hipokolesterolemia.<sup>38</sup>

Sebuah studi meta-analisis menunjukan bahwa takrolimus memiliki efek induksi remisi yang lebih baik dibandingkan plasebo setelah dua minggu pemberian (RR 4,61; IK95% 2,09-10,17;  $p=0,00015$ ).

Siklosporin memiliki beberapa efek samping yang perlu diperhatikan, antara lain adalah reaksi anafilaksis, kejang, pneumonia akibat *Pneumocystis jirovecii*, dan nefrotoksik.<sup>42</sup> Penggunaan takrolimus perlu diperhatikan karena obat ini bersifat nefrotoksik dan neurotoksik.<sup>37,38</sup>

### **c. Metotreksat**

Metotreksat merupakan jenis antagonis asam folat. Metabolit poliglutamat dari metotreksat akan menghambat dihidrofolat reduktase dan menginhibisi sintesis eikosanoid dengan modifikasi level

adenosin.<sup>40,43</sup> Berdasarkan telaah sistematik *Cochrane*, belum terdapat bukti yang cukup terkait penggunaan metotreksat untuk KU sehingga belum dapat dijadikan rekomendasi.<sup>38</sup>

### **Rekomendasi imunomodulator pada KU:**

- 1. Tiopurin (azatioprin 1,5-2,5 mg/kg/hari atau 6-merkaptopurin 0,75-1,5 mg/kg/hari) disarankan sebagai terapi pemeliharaan pada pasien dengan riwayat KU aktif berat yang telah mengalami remisi dengan steroid (*conditional recommendation, low quality evidence*).**
- 2. Metotreksat tidak direkomendasikan sebagai terapi pemeliharaan pada pasien dengan riwayat KU aktif berat yang saat ini mengalami remisi (*conditional recommendation, low quality evidence*).**
- 3. Tiopurin direkomendasikan sebagai terapi kombinasi pada pasien KU aktif berat dimana digunakan agen biologik sebagai terapi induksi (*strong recommendation, moderate quality evidence for azatioprin*).**

## **Penggunaan Imunomodulator pada Penyakit Crohn**

### **a. Tiopurin**

Tiopurin berperan sebagai *steroid-sparing agent* dimana pemberiannya dimulai ketika PC mengalami remisi setelah pemberian steroid (*strong recommendation, moderate quality evidence*). Indikasi lain dari penggunaan tiopurin pada PC adalah PC dengan fistula (*strong recommendation, low quality evidence*), dan mencegah rekurensi (*strong recommendation, moderate quality evidence*). Dosis yang dianjurkan berdasarkan ACG 2018 untuk azatioprin adalah 1,5-2,5 mg/kg/hari sedangkan 6-merkaptopurin adalah 0,75-1,5 mg/kg/hari.<sup>39</sup>

Perlu diingat bahwa kedua obat ini tidak dianjurkan untuk digunakan sebagai terapi induksi remisi karena tidak lebih efektif dibandingkan plasebo (*strong recommendation, low quality evidence*). Oleh karena itu, obat golongan tiopurin ini lebih cocok digunakan sebagai

terapi pemeliharaan remisi pada kasus PC.<sup>39</sup> Beberapa efek samping yang perlu diperhatikan dalam penggunaan obat ini adalah reaksi alergi, pankreatitis, mual, infeksi, dan hepatotoksitas.<sup>39</sup>

### **b. Calcineurin inhibitor**

Berdasarkan panduan ACG 2018, penggunaan siklosporin atau takrolimus untuk PC tidak dianjurkan karena belum terdapat bukti yang cukup (*strong recommendation, moderate quality evidence*). Siklosporin tidak terbukti efektif, sedangkan hanya ada sedikit studi (serial kasus) untuk takrolimus.<sup>39</sup>

### **c. Metotreksat**

Sebuah studi 141 pasien dengan PC aktif dibagi menjadi kelompok yang mendapatkan metotreksat 25 mg/minggu IM dan placebo selama 16 minggu. Keduanya mendapatkan prednisolon setiap harinya dengan dosis inisial 20 mg. Hasil penelitian menunjukkan bahwa kelompok metotreksat mampu lepas dari steroid dan masuk remisi lebih baik dibanding placebo (39% vs 19%;  $p = 0,025$ ). Efektivitasnya sudah dibuktikan juga dengan telaah sistematis.<sup>41</sup>

Dosis metotreksat yang dianjurkan adalah 15-25 mg/minggu secara intramuskular atau subkutan.<sup>39</sup> Panduan ECCO 2017 merekomendasikan dosis inisial 25 mg/minggu dan dosis pemeliharaan 15 mg/minggu secara intramuskular.<sup>41</sup> Setelah remisi dipertahankan selama empat bulan, *tapering off* dapat dilakukan sebanyak 15 mg/minggu.<sup>39</sup> Pemberian metotreksat oral dapat dipertimbangkan sebagai terapi pemeliharaan, namun masih diperlukan penelitian lebih lanjut.<sup>41</sup>

Beberapa efek samping yang mungkin muncul dari penggunaan metotreksat adalah mual, muntah, diare, stomatitis, hepatotoksik, dan pneumonitis. Metotreksat dikontraindikasikan pada wanita hamil dan pasien tidak dianjurkan untuk melakukan konsepsi, karena sifatnya yang teratogenik.<sup>39,41</sup> Efek samping ringan seperti mual dapat dicegah dengan pemberian asam folat 1 mg/hari.<sup>42</sup>

### **Rekomendasi imunomodulator pada PC:**

1. Azatioprin dan 6-merkaptopurin tidak direkomendasikan sebagai terapi induksi remisi pada PC (*strong recommendation, low quality evidence*).
2. Azatioprin (dosis 1,5-2,5 mg/kg/hari) atau 6-merkaptopurin (dosis 0,75-1,5 mg/kg/hari) disarankan sebagai steroid-sparing agents pada PC (*strong recommendation, low quality evidence*).
3. Azatioprin dan 6-merkaptopurin dipertimbangkan sebagai terapi pemeliharaan pada PC (*strong recommendation, low quality evidence*).
4. Metotreksat (dosis 15-25 mg/minggu intramuskular atau subkutan) sebagai terapi pemeliharaan dapat dipertimbangkan pada PC steroid-dependent (*conditional recommendation, low quality evidence*).
5. Terapi kombinasi tiopurin dan agen biologik lebih efektif dibandingkan imunomodulator saja atau agen biologik saja pada pasien yang belum pernah mendapatkan pengobatan tersebut (*strong recommendation, high quality evidence*).

### **8. 2. 4. Agen Biologik**

Beberapa agen biologik seperti anti-*tumor necrosis factor* (TNF) telah dikembangkan dan terbukti bermanfaat dalam tatalaksana IBD. Beberapa agen biologik tersebut adalah anti-TNF seperti infliksimab (IFX), adalimumab, serta anti-integrin seperti vedolizumab.<sup>33</sup> Peran agen biologik ini adalah untuk menekan proses peradangan aktif pada IBD derajat sedang-berat serta terapi pemeliharaan jangka panjang.<sup>15,33,44,45</sup>

#### **a. Anti-TNF**

Infliksimab (IFX) merupakan antibodi monoklonal dan telah terbukti bermanfaat untuk menginduksi dan mempertahankan remisi pada PC maupun PC dengan penyulit fistula.<sup>15</sup> Pada KU, IFX digunakan sebagai *rescue therapy* pada kasus refrakter. Walaupun terbukti aman,

penggunaan IFX jangka panjang dapat menimbulkan beberapa penyulit seperti infeksi tuberkulosis, serta pada beberapa kasus dikaitkan dengan kejadian melanoma.<sup>15,39</sup> Apabila pasien berespons dengan anti-TNF, maka untuk terapi pemeliharaan juga dianjurkan menggunakan anti-TNF.<sup>37</sup>

Adalimumab merupakan antibodi monoklonal rekombinan yang digunakan untuk induksi dan mempertahankan remisi pada PC derajat sedang-berat yang belum mendapatkan terapi. Pada KU penggunaan adalimumab juga bermanfaat untuk penyakit derajat sedang-berat yang refrakter terhadap pengobatan farmakologis lain. Obat ini memiliki efek samping serupa dengan IFX.<sup>42</sup>

#### **Rekomendasi anti-TNF pada IBD:**

- 1. Terapi anti-TNF menggunakan adalimumab (dosis 160 mg subkutan pada minggu 0, 80 mg pada minggu kedua, 40 mg pada minggu keempat) atau IFX (dosis 5 mg/kgBB intravena pada minggu 0, minggu 2 dan minggu 6) direkomendasikan sebagai terapi induksi remisi pada KU sedang-berat (*strong recommendation, high quality evidence*).**
- 2. Terapi anti-TNF direkomendasikan untuk mempertahankan remisi setelah induksi dengan anti-TNF (IFX diberikan dengan dosis 5 mg/kgBB intravena setiap 8 minggu atau adalimumab 40 mg subkutan tiap 2 minggu selama 6 bulan - 2 tahun) pada KU sedang-berat (*strong recommendation, moderate quality evidence*).**
- 3. Pada penggunaan IFX, jika tidak berespons hingga minggu ke-14, dosis dapat dinaikkan menjadi 10 mg/kgBB intravena.**
- 4. Terapi anti-TNF direkomendasikan pada PC yang tidak berespons dengan steroid yang refrakter terhadap tiopurin atau metotreksat (*strong recommendation, moderate quality evidence*).**
- 5. Penggunaan kombinasi anti-TNF dan tiopurin direkomendasikan dibandingkan imunomodulator tunggal atau anti-TNF tunggal pada pasien yang belum pernah mendapatkan obat tersebut (*strong recommendation, high quality evidence*).**

## **b. Anti Integrin (Vedolizumab)**

Vedolizumab merupakan antibodi monoklonal yang spesifik terhadap integrin  $\alpha 4\beta 7$ , salah satu mediator inflamasi utama di saluran cerna. Keunggulan utama dari vedolizumab adalah kemampuannya untuk menghambat interaksi integrin  $\alpha 4\beta 7$  dengan *mucosal addressin cell adhesion molecule-1* secara spesifik sehingga dapat meminimalisasi risiko leukoensefalopati multifokal progresif (LMP) yang cukup sering dijumpai pada pasien yang mendapatkan antibodi monoklonal lain, seperti natalizumab.<sup>46</sup> Keunggulan pada penggunaan vedolizumab adalah tidak meningkatkan risiko terjadinya infeksi.<sup>47</sup>

### **Penggunaan Anti-Integrin pada Kolitis Ulseratif**

Apabila vedolizumab digunakan sebagai terapi induksi remisi, maka untuk terapi pemeliharaan juga dianjurkan menggunakan vedolizumab (*level of evidence 2*).<sup>48</sup>

#### **Rekomendasi anti-integrin pada KU:**

- 1. Vedolizumab direkomendasikan sebagai terapi induksi remisi pada KU sedang-berat dengan dosis 300 mg intravena pada minggu 0, 2, dan 6 (*strong recommendation, moderate quality evidence*).**
- 2. Vedolizumab direkomendasikan sebagai terapi induksi remisi dengan dosis 300 mg intravena pada minggu 0, 2, dan 6 pada pasien KU sedang-berat yang sebelumnya tidak berespons terhadap anti-TNF (*strong recommendation, moderate quality evidence*).**
- 3. Vedolizumab direkomendasikan sebagai terapi pemeliharaan pada pasien KU sedang-berat setelah induksi menggunakan vedolizumab dengan dosis 300 mg intravena tiap 8 minggu (*strong recommendation, moderate quality evidence*).**
- 4. Vedolizumab direkomendasikan untuk eskalasi terapi pada pasien yang tidak berespons dengan pengobatan anti-TNF.**

## **Penggunaan Anti-Integrin pada Penyakit Crohn**

Pada PC sedang-berat, pemberian vedolizumab dengan atau tanpa imunomodulator lebih efektif dibandingkan plasebo sehingga dapat dipertimbangkan untuk terapi induksi remisi (*strong recommendation, high quality evidence*). Pemberian kombinasi dengan imunomodulator seperti tiopurin diperkirakan dapat menurunkan produksi antibodi terhadap vedolizumab dalam tubuh. Namun, sampai saat ini belum ada penelitian yang secara spesifik membandingkan pemberian kombinasi dan vedolizumab saja.<sup>48</sup>

### **Rekomendasi Anti-Integrin pada PC:**

- 1. Vedolizumab direkomendasikan dengan atau tanpa imunomodulator sebagai terapi induksi remisi dan pemeliharaan pada PC sedang-berat dengan dosis 300 mg IV pada minggu ke 0,2, 6 dan tiap 8 minggu untuk terapi pemeliharaan selama 6 bulan sampai 2 tahun (*strong recommendation, high quality evidence*).**
- 2. Vedolizumab direkomendasikan untuk eskalasi terapi pada pasien yang tidak respon dengan pengobatan anti TNF. Mekanisme kerja berbagai agen biologik terangkum pada bagan 7.**

## **8. 3. Terapi Pembedahan**

Indikasi pembedahan pada IBD antara lain adalah:<sup>45,49</sup>

1. Kolitis akut dengan perforasi maupun perforasi yang mengancam
2. Gagal dengan terapi farmakologis
3. Pasien dengan karsinoma
4. Striktur
5. Perdarahan saluran cerna dengan gangguan hemodinamik

## **Pengobatan Pasca Operasi**

Pasien dengan beberapa faktor risiko berikut ini telah diidentifikasi memiliki risiko tinggi untuk terjadinya rekurensi PC pasca operasi, yakni (1)perokok aktif setelah pembedahan, khususnya wanita dan perokok

berat; (2) pasien dengan penyakit penetrasi (fistula, abses dan perforasi intestinal); (3) pasien dengan riwayat  $\geq 2$  operasi lain sebelumnya. Oleh karena itu, pasien-pasien dengan faktor risiko tersebut harus mendapatkan pengobatan pasca operasi untuk mencegah terjadinya rekurensi PC.

### **Rekomendasi pengobatan pasca operasi sebagai berikut.<sup>15</sup>**

#### **1. Mesalamin**

Mesalamin memiliki manfaat terbatas dalam mencegah PC pasca operasi, tetapi pada pasien dengan reseksi ileum terisolasi dan tidak ada faktor risiko rekurensi, mesalamin merupakan pilihan terapi (*conditional recommendation, moderate quality evidence*).

#### **2. Antibiotik imidazole**

Antibiotik imidazole (metronidazole dan ornidazole) dengan dosis antara 1 dan 2 g/hari dapat digunakan setelah reseksi usus halus pada pasien PC untuk mencegah rekurensi (*conditional recommendation, low quality evidence*).

#### **3. Thiopurin**

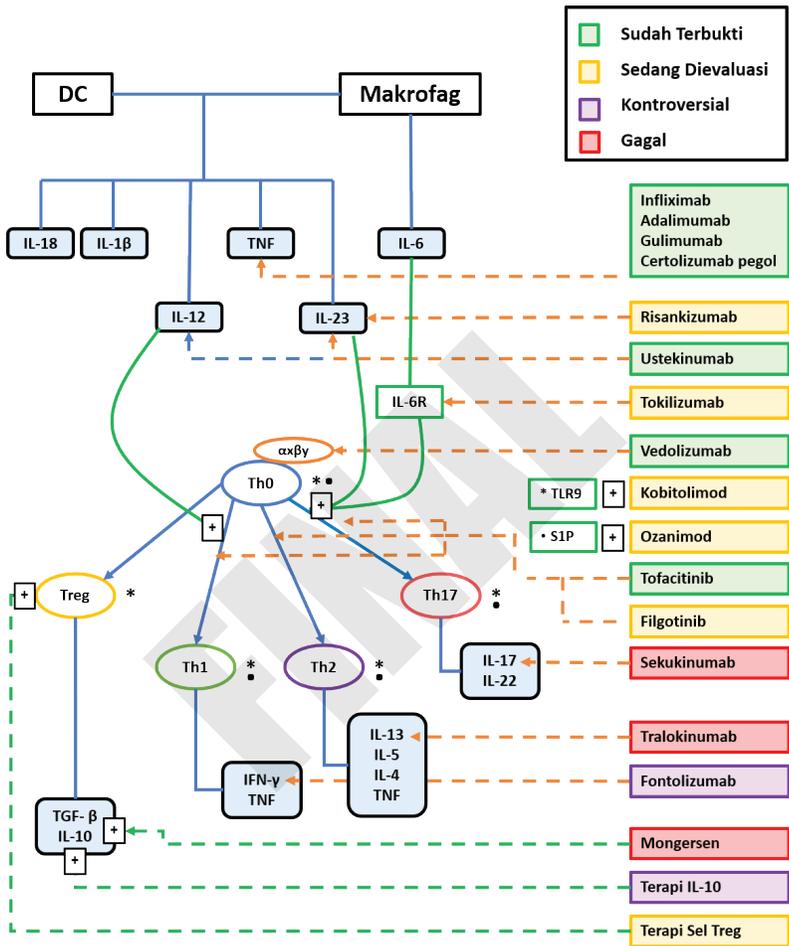
Thiopurin dapat digunakan untuk mencegah rekurensi klinis dan endoskopi dan lebih efektif dibandingkan mesalamin ataupun placebo. Meskipun begitu, thiopurin tidak efektif dalam mencegah rekurensi endoskopi yang berat (*strong recommendation, moderate quality evidence*).

#### **4. Agen biologik**

Agen biologik harus dimulai dalam 4 minggu setelah operasi untuk mencegah rekurensi PC pasca operasi pada pasien dengan risiko tinggi (*conditional recommendation, low quality evidence*).

#### **5. Kombinasi agen biologik dengan imunomodulator**

Meskipun data terbatas pada pasien PC pasca operasi, terapi dengan agen biologik harus dikombinasikan dengan imunomodulator untuk mengurangi imunogenisitas dan mengurangi respons (*conditional recommendation, very low quality evidence*).



Bagan 7. Peran Agen Biologik Terkait Patofisiologi IBD (diadaptasi dari Ahluwalia)<sup>50</sup>

#### **8. 4. EDUKASI**

IBD merupakan penyakit kronik yang rekuren sehingga pengobatan perlu dilakukan dalam jangka panjang dan terus-menerus. Dukungan keluarga dan orang terdekat perlu untuk menjaga dan meningkatkan motivasi pasien untuk melanjutkan pengobatan. Terlebih lagi, dapat terjadi episode eksaserbasi serta terjadinya komplikasi baik komplikasi penyakit maupun efek samping obat yang dapat memperburuk keadaan pasien. Edukasi mengenai penyakit, penyebab penyakit, pilihan tatalaksana farmakologis dan pembedahan, komplikasi, serta prognosis penyakit perlu diberikan kepada pasien dan keluarga pasien.

#### **8. 5. EVALUASI**

Tujuan penatalaksanaan IBD adalah mencapai remisi klinis, yaitu kondisi remisi pada pasien tanpa penggunaan kortikosteroid sehingga untuk evaluasi tatalaksana dapat dilakukan evaluasi klinis dan gejala serta remisi endoskopik.

# DAFTAR PUSTAKA

1. Ng WK, Wong SH, Ng SC. Changing epidemiological trends of inflammatory bowel disease in Asia. *Intest Res*. 2016;14:111-9
2. Dahlhamer JM, Zammitty EP, Ward BW, et al. Prevalence of Inflammatory Bowel Disease Among Adults Aged ≥18 Years -United States, 2015. *CDC Weekly*. 2016;65(42):1166-9
3. Konsensus Nasional Penatalaksanaan Inflammatory Bowel Disease (IBD) di Indonesia. 2011.
4. Friedman S, Blumberg RS. Inflammatory bowel disease. In: Jameson JL, Kasper DL, Longo DL, Fauci AS, Hauser SL, Loscalzo J, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 20<sup>th</sup> ed. New York: 2018.p.2258-76.
5. Bernstein C, Eliakim A, Fedail S, Fried M, Geary R, Goh KL, et al. *Inflammatory Bowel Disease. WGO Global Guidelines*. 2015
6. Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, et al. Ulcerative colitis. *Lancet*. 2017; 389: 1756-70
7. Torres J, Mehandru S, Colombel JF, et al. Crohn's disease. *Lancet*. 2017 Apr 29;389:1741-55
8. Ng SC, Tang W, Ching JY, Wong M, Chow CM, Hui AJ, et al. Incidence and phenotype of inflammatory bowel disease based on results from the Asia-pacific Crohn's and colitis epidemiology study. *Gastroenterology*. 2013;145(1):158-65.
9. Friedman S, Blumber RS. Inflammatory bowel disease. In: Jameson JL, Kasper DL, Longo DL, Fauci AS, Hauser SL, Loscalzo Z, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 20<sup>th</sup> ed. New York; McGraw-Hill Companies. 2018.pp.2258-76.
10. Abdullah M, Syam AF, Simadibrata M, Gunawan J, Makmun D, Rani AA. New insights on the pathomechanisms of inflammatory bowel disease. *Journal of Digestive Diseases*. 2013;14:455-62.
11. Ng SC, Zuo T. The gut microbiota in the pathogenesis and therapeutics of inflammatory bowel disease. *Front Microbiol*. 2018;9:2247
12. Maaser C, Sturm A, Vavricka SR, Kucharzik T, Fiorino G, Annese V, et al. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2018:1-32
13. Diel R, Loddenkemper R, Nienhaus A. Evidence-based comparison of commercial interferon-gamma release assays for detecting active TB: a metaanalysis. *Chest*. 2010;137(4):952-68

14. World Health Organization. Use of tuberculosis interferon-gamma release assays (IGRAs) in low- and middle-income countries policy statement. 2011
15. Lichtenstein GR, Loftus EV, Isaacs KL, Regueiro MD, Gerson LB, Sands BE, et al. ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in Adults *Am J Gastroenterol*. 2018;113:481-517.
16. Shergill, A. K., J. R. Lightdale, D. H. Bruining, R. D. Acosta, V. Chandrasekhara, K. V. Chathadi, G. A. Decker, D. S. Early, J. A. Evans, R. D. Fanelli, D. A. Fisher, L. Fonkalsrud, K. Foley, J. H. Hwang, T. L. Jue, M. A. Khashab, V. R. Muthusamy, S. F. Pasha, J. R. Saltzman, R. Sharaf, B. D. Cash and J. M. DeWitt (2015). "The role of endoscopy in inflammatory bowel disease." *Gastrointest Endosc* 81(5): 1101-1121.e1101-1113
17. Jin T, Fei B, Zhang Y, He X, et al. The diagnostic value of polymerase chain reaction for *Mycobacterium tuberculosis* to distinguish intestinal tuberculosis from crohn's disease: A meta-analysis. 2017;23(1): 3-10
18. Patel, B. and V. D. Yagnik (2018). "Clinical and laboratory features of intestinal tuberculosis." *Clin Exp Gastroenterol* 11: 97-103.
19. Andreas Sturm, Christian Maaser, Emma Calabrese, Vito Annese, Gionata Fiorino, Torsten Kucharzik, et al. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 2: IBD scores and general principles and technical aspects *Journal of Crohn's and Colitis*. 2018:1-18
20. Latella G, Vernia P, Viscido A, Frieri G, Cadau G, Cocco A, et al. GI distension in severe ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. 2002;97(5):1169-75.
21. Berg DF, Bahadursingh AM, Kaminski DL, Longo WE. Acute surgical emergencies in inflammatory bowel disease. *Am J Surg*. 2002;184(1):45-51.
22. Mourelle M, Casellas F, Guarner F, Salas A, Riveros-Moreno V, Moncada S, et al. Induction of nitric oxide synthase in colonic smooth muscle from patients with toxic megacolon. *Gastroenterology*. 1995;109(5):1497-502.
23. Gan SI, Beck PL. A new look at toxic megacolon: an update and review of incidence, etiology, pathogenesis, and management. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(11):2363-71.
24. Jalan KN, Sircus W, Card WI, Falconer CW, Bruce CB, Crean GP, et al. An experience of ulcerative colitis. I. Toxic dilation in 55 cases. *Gastroenterology*. 1969;57(1):68-82.
25. Rahimi R, Nikfar S, Rezaie A, Abdollahi M. A meta-analysis of broad-spectrum antibiotic therapy in patients with active Crohn's disease. *Clin Ther*. 2006;28(12):1983-8.
26. Mackalski BA, Bernstein CN. New diagnostic imaging tools for inflammatory bowel disease. *Gut*. 2006;55(5):733-41.

27. Laine L, Kaltenbach T, Barkun A, McQuaid KR, Subramanian V, Soetikno R. SCENIC international consensus statement on surveillance and management of dysplasia in inflammatory bowel disease. *Gastrointest Endosc.* 2015;81(3):489-501.e26.
28. Farraye FA, Odze RD, Eaden J, Itzkowitz SH, McCabe RP, Dassopoulos T, et al. AGA medical position statement on the diagnosis and management of colorectal neoplasia in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2010;138(2):738-45.
29. Pimentel-Nunes P, Dinis-Ribeiro M, Ponchon T, Repici A, Vieth M, De Ceglie A, et al. Endoscopic submucosal dissection: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline. *Endoscopy* 2015;47:829-54.
30. Jacobs DO. Acute intestinal obstruction. In: Jameson JL, Kasper DL, Longo DL, Fauci AS, Hauser SL, Loscalzo Z, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine.* 20<sup>th</sup> ed. New York; McGraw-Hill Companies. 2018.pp.2294-8.
31. Rampton DS, Shanahan F. *Fast facts inflammatory bowel disease.* Health Press 2016.p56-86.
32. Jagtap N, Banerjee R. *A clinician's guide for day to day practice. AIG IBD manual.* Microlabs limited 2018. p.107-123.
33. Tsui JJ, Huynh HQ. Is top down therapy a more effective alternative to conventional step-up therapy for Crohn's disease? *Ann Gastroenterol.* (31):1-12.
34. Mrowicki J, Mrowicka M, Dzik A, Dzik L, Majsterek I. Etiopathogenesis of inflammatory bowel diseases. *Biomarkers Journal.* 2018;4(1):1-11.
35. Durchschein F, Petritsch W, Hammer HF. Diet therapy for inflammatory bowel diseases: the established and the new. *World J Gastroenterol.* 2016;22(7):2179-94.
36. Regueiro MD, Greer JB, Hanauer SB. Established management paradigms in IBD: treatment targets and therapeutic tools. *Am J Gastroenterol Suppl* 2016;3:8-16.
37. Harbord M. Third European evidence-based consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 2: current management. *Journal of Crohn's and Colitis.* 2017:769-84.
38. Ko CW, Singh S, Feuerstein JD, Falck-Ytter C, Falck-Yteer Y, Cross RK. AGA clinical practice guidelines on the management of mild-to-moderate ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2019;156:748-64.
39. Coward S, et.al. Comparative effectiveness of mesalamin, sulfasalazine, corticosteroids, and budesonide for the induction of remission in Crohn's disease: a Bayesian network meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis.* 2017;23:461-72.

40. Kuenzing ME, et.al. Budesonide for the induction and maintenance of remission in Crohn's disease: systematic review and meta-analysis for the Cochrane collaboration. *Journal of the Canadian Association of Gastroenterology*. 2018;1(4):159-73.
41. Zenlea et.al. Immunosuppressive therapies for inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2014 March 28;20(12):3146-52.
42. Colombel, et.al. The safety of vedolizumab for ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut* 2017;66:839-51.
43. Nguyen NH, et.al. Comparative efficacy and tolerability of pharmacological agents for management of mild to moderate ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analyses. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018; doi:10.1016/S2468-1253(18)30231-0
44. Bouhnik Y, et.al. Efficacy of adalimumab in patients with Crohn's disease and symptomatic small bowel stricture: a multicentre, prospective, observational cohort (CREOLE) study. *Gut*. 2018;67:53-60.
45. Ross H, et.al. Practice parameters for the surgical treatment of ulcerative colitis. *Disease of the Colon & Rectum*. 2014;57(1):5-22.
46. Lichtenstein GR, et.al. Infliximab for Crohn's Disease: More than 13 years of real-world experience. *Inflamm Bowel Dis*. 2018;24(3):490-501.
47. Colombel JF, Sands BE, Rutgeerts P, Sandborn W, Danese S, D'Haens G, Panaccione R, et al. The safety of vedolizumab for ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut*. 2017;66:839-851
48. Vermeire S, et.al. Long-term efficacy of vedolizumab for Crohn's disease. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2017:412-24.
49. Strong S, et.al. Clinical practice guideline for the surgical management of Crohn's disease. *Disease of the Colon & Rectum*. 2015;58(11):1021-36.
50. Ahluwalia B, Moraes L, Magnusson MK, Öhman L. Immunopathogenesis of inflammatory bowel disease and mechanisms of biological therapies. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2018. DOI: 10.1080/00365521.2018.1447597.

# PESERTA KONSENSUS NASIONAL PENATALAKSANAAN *INFLAMMATORY BOWEL DISEASE (IBD)* (REVISI 2019)

No	Nama	Cabang	TTD
1.	Prof. dr. Abdul Aziz Rani, SpPD, K-GEH	Jakarta	
2.	Prof. Dr. dr. Dadang Makmun, SpPD, K-GEH, FACC	Jakarta	
3.	Prof. Dr. dr. Ari Fahrial Syam, SpPD, K-GEH, MMB, FACP	Jakarta	
4.	dr. Achmad Fauzi, SpPD, K-GEH	Jakarta	
5.	dr. Kaka Renaldi, SpPD, K-GEH	Jakarta	
6.	dr. Hasan Maulahela, SpPD, K-GEH	Jakarta	
7.	dr. Amanda Pitarini Utari, SpPD, K-GEH	Jakarta	
8.	dr. Rabbinu Rangga Pribadi, SpPD	Jakarta	

No	Nama	Cabang	TTD
9.	Dr. dr. Chudahman Manan, SpPD, K-GEH	Jakarta	
10.	dr. Dharmika Djojoningrat, SpPD, K-GEH	Jakarta	
11.	dr. Virly Nanda Muzellina, SpPD	Jakarta	
12.	dr. Saskia Aziza Nursyirwan, SpPD	Jakarta	
13.	dr. Indra Marki, SpPD, K-GEH *	Jakarta	
14.	dr. Ali Djumhana, SpPD, K-GEH	Bandung	
15.	Dr. dr. M. Begawan Bestari, SpPD, K-GEH, M.Kes, FASGE, FACG	Bandung	
16.	dr. Paulus Kusnanto, SpPD, K-GEH	Surakarta	
17.	dr. Budi Widodo, SpPD, K-GEH	Surabaya	
18.	dr. Catharina Triwikatmani, SpPD. KGEH	Yogyakarta	
19.	Prof. Dr. dr. IDN Wibawa, SpPD, K-GEH	Denpasar	

No	Nama	Cabang	TTD
20.	dr. Bradley Jimmy Waleleng, SpPD, K-GEH	Manado	
21.	dr. Hirlan, SpPD, K-GEH	Semarang	
22.	dr. A. Fuad Bakry, SpPD, K-GEH	Palembang	
23.	dr. Syadra Bardiman Rasyad, SpPD, K-GEH	Palembang	
24.	Prof. dr. Nasrul Zubir, SpPD, K-GEH	Padang	
25.	Dr. dr. A.M. Luthfi Parewangi, SpPD, K-GEH	Makassar	
26.	dr. Masrul Lubis, SpPD, K-GEH	Medan	
27.	dr. Arles, SpPD, K-GEH	Pekanbaru	
28.	dr. Haris Widita, SpPD, K-GEH	Mataram	
29.	dr. Titos Ahimsa, SpPD, K-GEH	Jakarta	
30.	dr. Duddy Mulyawan Djajadisastra, SpPD	Jakarta	