

INFLAMASI BOWEL DISEASE

Lipinwati¹

¹Bagian Mikrobiologi Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Jambi

Email: dr.lipinwati@yahoo.co.id

ABSTRACT

Inflammatory Bowel Disease (IBD) is one of public health problems because it will affect patient education, work ability and related with quality of life. IBD is a chronic recurrent inflammation of the small intestine and colon with unknown etiology, with symptoms mild to severe abdominal pain and diarrhea. IBD is divided into 2 types: one is Crohn's disease (CD) which often occurs in the ileum (can extend to the entire gastrointestinal tract) with symptoms of abdominal pain, diarrhea, vomiting and weight loss, and two is Ulcerative colitis (UC) which is characterized by progressive inflammation in the gastrointestinal tract and colonic mucosa. The etiology of IBD is suspected result of a complex interaction between genetics, role of the gut microbiota, immune system, and specific environmental factors. The pathogenesis of IBD is not clearly known, there is a thought that IBD is caused by a complex role between the gut microbiota, dysregulation of the immune system, role of genetics and environmental factors. Diagnosis is based on history taking, physical examination, supporting examinations such as blood tests, stool cultures, radiological examinations, endoscopic examinations and histopathology. The principle of IBD therapy is treating active IBD inflammation quickly until remission, prevent recurrent inflammation by maintaining remission as long as possible, and treat/prevent complications. The management includes pharmacotherapy, nutrition, surgery and psychotherapy.

Keyword: *Inflammatory Bowel Disease (IBD), Ulcerative colitis (UC)*

ABSTRAK

Inflammatory Bowel Disease (IBD) merupakan masalah kesehatan masyarakat yang penting karena akan mempengaruhi pendidikan pasien, kemampuan bekerja dan berhubungan dengan kualitas hidupnya. IBD adalah peradangan kronik berulang pada usus halus dan kolon yang belum diketahui penyebabnya dengan gejala sakit perut yang berat dan diare. IBD terbagi atas 2 jenis, yaitu: Crohn's disease (CD) yang sering terjadi ileum (dapat meluas ke seluruh saluran cerna) dengan gejala sakit perut, diare, muntah dan penurunan berat badan, dan Ulcerative colitis (UC) yang ditandai dengan peradangan progresif pada sistem saluran cerna dan mukosa kolon. Etiologi IBD secara pasti belum diketahui, diduga IBD merupakan hasil dari interaksi kompleks antara genetik, peran mikrobiota usus, sistem imunitas, faktor lingkungan yang spesifik. Patogenesis IBD secara jelas belum diketahui, adanya pemikiran bahwa IBD disebabkan oleh peran kompleks antara mikrobiota usus, disregulasi sistem imun, peran genetik dan faktor lingkungan. Penegakkan diagnosis berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik, pemeriksaan penunjang seperti pemeriksaan darah, kultur tinja, pemeriksaan radiologi, pemeriksaan endoskopi dan histopatologi. Prinsip terapi IBD adalah mengobati peradangan aktif IBD dengan cepat sehingga tercapai remisi, mencegah peradangan berulang dengan mempertahankan remisi selama mungkin, dan mengobati/mencegah komplikasi. Manajemen IBD meliputi farmakoterapi, nutrisi, operasi dan psikoterapi.

Keyword: *Inflammatory Bowel Disease (IBD), Ulcerative colitis (UC)*

DEFINISI

Inflamasi Bowel Disease (IBD) adalah peradangan kronik berulang pada usus halus dan kolon yang belum diketahui penyebabnya dengan gejala sakit perut yang berat dan diare.⁽¹⁾ Terdapat 2 penyakit utama IBD pada kolon, yaitu *Crohn's disease* (CD) dan *Ulcerative colitis* (UC) yang ditandai dengan peradangan progresif pada sistem saluran cerna dan mukosa kolon.⁽²⁾ IBD dapat menyebabkan morbiditas dan kematian dengan kualitas hidup dan harapan hidup yang menurun. CD dapat terjadi pada sistem saluran cerna dan paling sering terjadi ileum, dapat menyebabkan sakit perut, diare, muntah dan penurunan berat badan. Peradangan yang terjadi pada CD dapat meluas ke seluruh dinding saluran pencernaan. Peradangan UC terjadi pada lapisan terdalam dari usus, terbatas pada kolon dan rektum.

EPIDEMIOLOGI

IBD lebih sering terjadi pada negara industri dengan insiden tertinggi dilaporkan terdapat pada Scandinavia, *United Kingdom* dan Amerika Utara. Insidens CD dan UC di Eropa Barat dan Amerika Serikat terdapat sekitar 6 – 8 kasus per 100,000 populasi dan prevalensi sekitar 70 – 150 per 100,000 populasi. Puncak kejadian CD dan UC pada usia 15 dan 35, dan tidak ada perbedaan antara jenis kelamin perempuan dan laki-laki.⁽¹⁾
³⁾ IBD sering terjadi pada orang dengan sosial ekonomi baik, tidak merokok, pengguna kontrasepsi oral dan orang dengan diet rendah serat. Data IBD di Indonesia, berdasarkan laporan rumah sakit, Simadibrata (Jakarta) terdapat 5.2% kasus CD dan UC dari jumlah kolonoskopi di RSCM.⁽⁴⁾ Data IBD tahun 2007

di beberapa RS Nasional adalah sebagai berikut: RS Hasan Sadikin 9.89%, RSUP Dr. Sardjito 44%, RSZA Banda Aceh 4.25%, RSAB/PengCab PGI, Pekanbaru 5.23%, RS Syaiful Anwar, Malang 17%, RSUD Jambi 1.16%, RS Usadha Insani, Tangerang 26.5%.⁽⁴⁾ Prevalensi CD di Indonesia pada tahun 2007 – 2008 sebesar 2.1%.⁽⁵⁾ Prevalensi UC di RS. Dr. Saiful Anwar, Malang, tahun 2010 - 2014 sebesar 8,2%.⁽⁶⁾ IBD merupakan masalah kesehatan masyarakat yang penting karena akan mempengaruhi pendidikan pasien, kemampuan bekerja dan berhubungan dengan kualitas hidupnya.⁽¹⁾

ETIOLOGI

Etiologi IBD secara pasti belum diketahui, diduga IBD merupakan hasil dari interaksi kompleks antara⁽²⁾:

1. Genetik

IBD terjadi pada kelainan poligenik sebanyak 5 – 10 % dan sporadik. Secara genetika, adanya mutasi pada gen NOD2/gen CARD15 pada kromosom 16 dihubungkan dengan terjadinya IBD, gen polimorfisme lainnya adalah ATG16L1, IRGM, IL23R, JAK2, TNFS15.⁽²⁾

2. Peran mikrobiota usus

Saluran pencernaan mengandung lebih dari 10^{14} bakteri, lebih dari 1000 spesies, bakteri paling banyak terdapat di kolon, dan tidak semua dapat diketahui melalui teknik kultur konvensional.⁽⁷⁾ Bakteri tersebut dibedakan atas 2 kelompok, yaitu kelompok bakteri gram negatif (*Bacteroides*) dan bakteri gram positif (*Firmicutes*). Mikrobiota komensal mempengaruhi komposisi dan fungsi imunitas alami dan adaptif yang berhubungan dengan IBD. Adanya ketidakseimbangan mikrobiota komensal akan menyebabkan peradangan dan

inflamasi usus dan terjadi perubahan baik dalam jumlah dan jenis bakteri usus. Pada studi fekal mikrobiota, pada pasien IBD terjadi penurunan bakteri *Bacteroidetes*, *Firmicutes* dan peningkatan *Proteobacteria* dan *Actinobacteria*.⁽⁸⁾ Peradangan usus terjadi karena penurunan produksi musin, deplesi sel goblet, dan disfungsi epitel *tight junction*, dan masuknya antigen lumen usus ke dalam mukosa. Pada model hewan coba IBD, inflamasi terjadi berhubungan dengan penurunan bakteri *Bacteroidetes*, dan peningkatan *Proteobacteria* seperti *Enterobacteriaceae*.⁽⁹⁾

3. Sistem imunitas

Pada IBD terjadi aktivasi imunitas alami dan adaptif. Respon imunitas alami berupa masuknya sel imun ke dalam mukosa usus, dan mengaktifkan sel imunitas adaptif dan terjadi peningkatan sitokin TNF- α , IL-1 β , IFN- γ . Imunitas alami diaktivasi oleh antigen mikroba melalui PRR seperti TLR, dan NOD. Aktivasi tersebut akan merangsang aktivasi jalur NF κ B yang menghasilkan mediator pro-inflamasi.⁽⁸⁾ Pada CD adanya peningkatan ekspresi sitokin dari Th1 yaitu inflamasi tipe I, oleh limfosit lamina propria mukosa usus dengan ditandai oleh peningkatan IL-12/IL-23, INF- γ dan TNF- α . Pada UC ditandai oleh adanya peran Th2 berupa inflamasi tipe II dan Th17 yang menyebabkan terjadinya peningkatan sitokin IL-4, IL-5, IL-13, IL-17, dan IL-23.⁽¹⁰⁾

4. Faktor lingkungan yang spesifik

Komponen diet seperti asam lemak rantai panjang, protein dan karbohidrat, antibiotik, dan infeksi patogen berperan dalam patogenesis IBD dengan mengubah mikrobiota usus, meningkatkan permeabilitas usus dan merangsang inflamasi usus.⁽¹¹⁾

PATOGENESIS

Patogenesis IBD secara jelas belum diketahui, adanya pemikiran bahwa IBD disebabkan oleh peran kompleks antara mikrobiota usus, disregulasi sistem imun, peran genetik dan faktor lingkungan.

1. Imunitas alami dan adaptif

Imunitas alami dibentuk oleh barier epitel, netrofil, makrofag, sel dendritik, sel *natural killer*. Imunitas alami diaktivasi oleh toksin dan agen mikroba yang dikenal oleh reseptor spesifik seperti *toll-like receptors* (TLRs) dan *NOD-like receptors*. Sel tersebut merangsang inflamasi dengan melepaskan sitokin pro inflamasi seperti TNF- α , IL-1, IL-6 dan IL-8 yang akan mengaktifkan respon imun adaptif.⁽¹⁰⁾ Sitokin TNF- α merupakan sitokin yang berperan menyebabkan inflamasi kolon pada UC dan CD.⁽¹²⁾

Imunitas adaptif yang teraktivasi akan melepaskan sitokin dan antibodi. Sel T berperan pada IBD dengan meningkatkan produksi dan melepaskan sitokin proinflamasi dan interferon pada saluran cerna bagian bawah. Pada CD, Th1 menghasilkan agen inflamasi (TNF- α , IL-1 β , IL-12, IL-6, IFN- γ) dan pada UC, sel Th2 meningkatkan dan melepaskan IL-4, IL-5, dan IL-13 yang berperan sebagai sitokin pro inflamasi. Sel Th17 melepaskan IL-17, dan IL-22 yang berperan dalam pengrusakan jaringan lokal.⁽¹³⁾ Sitokin proinflamasi mengganggu barier epitel dan meningkatkan permeabilitas usus sehingga terjadi inflamasi yang tidak terkontrol.

2. Mikrobiota usus

Mikrobiota usus berfungsi untuk menjaga fungsi dan keseimbangan usus, pada IBD terjadi ketidakseimbangan bakteri usus pada mukosa usus.⁽¹⁰⁾ Bakteri sebagai

haptan dan menghasilkan inflamasi dengan berikatan dengan *Antigen Presenting Cells* (APC) dan menyebabkan kerusakan pada lapisan mukosa. Pada penelitian didapatkan peningkatan *Enterobacteriaceae* dan penurunan *Bacteroidetes*, *Clostridiales*, *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* pada CD.⁽¹¹⁾ Mikrobiota usus dipengaruhi oleh makanan, probiotik, prebiotik, antibiotik, enzim eksogen, transplantasi mikrobiota feses, dan faktor lingkungan lainnya.⁽¹⁴⁾

3. Kerusakan barier mukosa

Kerusakan barier mukosa dalam gangguan permeabilitas epitel usus dapat merangsang respon imun mukosa yang berlebihan dan inflamasi kronik usus. Mekanisme kehilangan barier mukosa belum diketahui, beberapa penelitian melaporkan bahwa sitokin, TNF- α , interleukin terlibat dalam patogenesis CD dan UC.

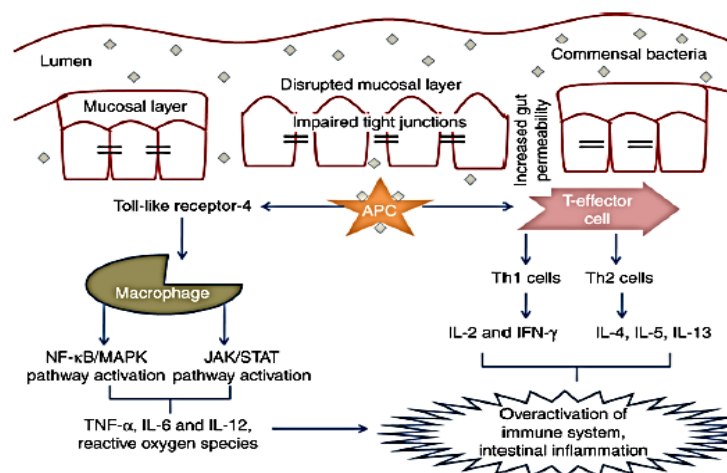
4. Mediator inflamasi

Pelepasan mediator inflamasi melalui jalur *nuclear factor- κ B* (NF- κ B) dan

mitogen-activated protein kinases (MAPK) dan JAK/STAT. NF- κ B dan MAPK teraktivasi oleh TLR-4 yang merangsang makrofag melepaskan TNF- α , IL-6 dan IL-12 dan terjadi respon inflamasi berulang.⁽¹⁵⁾ Sitokin memberikan sinyal untuk aktivasi jalur JAK/STAT dan terlibat pada pembentukan interleukin.

5. Stres oksidasi

Pada IBD didapatkan ketidakseimbangan antara spesies oksidatif (ion superoksida, ion peroksinitrit dan hidrogen peroksida) dan antioksidan endogen (glutation, katalase dan superoksida dismutase/SOD) sehingga terjadi stres oksidasi. Pada pasien dengan IBD didapatkan peningkatan ROS dan penurunan antioksidan pada lapisan mukosa yang mengalami inflamasi sehingga terjadi kerusakan jaringan.⁽²⁾



Gambar 2.1. Jalur yang terlibat dalam patofisiologi IBD

Sumber: Sumit Jamwal PK. *Animal Models for the Study of Human Disease*. Second ed. Conn PM, editor: Sara Tenney; 2017. 1200 p.

GEJALA KLINIK

Gejala klinik IBD terbagi atas gejala intestinal (diare kronik dengan atau tanpa disertai darah, nyeri perut, mual, dan muntah), gejala ekstraintestinal (arthritis, uveitis, pioderma gangrenosum, eritema nodosum, kolangitis), dan gejala sistemik (anemia, demam, dan gangguan nutrisi). Gejala klinik UC meliputi: adanya darah dalam feses, kram perut bagian bawah. Perjalanan klinik IBD ditandai oleh episode aktif, remisi, kronik, dan eksaserbasi.⁽⁴⁾

DIAGNOSIS

Penegakkan diagnosis berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik, pemeriksaan penunjang seperti pemeriksaan darah, kultur tinja, pemeriksaan radiologi, pemeriksaan endoskopi dan histopatologi.⁽¹⁶⁾ Pemeriksaan endoskopi berperan penting dalam penegakan diagnosis IBD. Pemeriksaan endoskopi belum tersedia di semua puskesmas, sehingga menyulitkan untuk penegakan diagnosis IBD pada pasien di puskesmas. Sebagian kasus IBD akan mengalami under-diagnosed atau over-diagnosed karena perbedaan sarana penunjang diagnostik yang tersedia.⁽⁴⁾

PEMERIKSAAN HISTOPATOLOGI

Gambaran morfologi histologi pada UC adalah infiltrasi sel inflamasi pada submukosa, *basal plasmacytosis*, *cryptitis*, abses kript, mukosa rata, mukosa erosi, mukosa ulserasi, penipisan musin, sel goblet menghilang, kript distorsi atau menghilang, permukaan irregular atau viliformis, dan penebalan muskularis mukosa. Gambaran morfologi histologi pada CD adalah infiltrasi sel inflamasi pada transmural, abses kript, ulkus, fistula, sel

goblet meningkat, vili tumpul, submukosa fibrosis, udem, radang pembuluh darah dan limfatik, hiperplasia neuron, agregasi limfoid, granuloma.⁽¹⁷⁾

PENATALAKSANAAN

Prinsip terapi IBD adalah mengobati peradangan aktif IBD dengan cepat sehingga tercapai remisi, mencegah peradangan berulang dengan mempertahankan remisi selama mungkin, dan mengobati/mencegah komplikasi. Manajemen IBD terdiri dari farmakoterapi, nutrisi, operasi dan psikoterapi.⁽¹⁶⁾ Farmakoterapi terbagi atas 6 kategori asam amino salisilat, kortikosteroid, imunomodulator, antibiotik, probiotik dan terapi biologi, pemberian farmakoterapi tergantung pada derajat keparahan penyakit. Pada beberapa penelitian, pemberian probiotik pada CD dan UC memberikan hasil yang baik. Pemberian nutrisi pada CD merupakan terapi primer atau tambahan dan pada UC merupakan terapi tambahan. Operasi dilakukan pada perdarahan gastrointestinal yang tidak terkontrol, perforasi usus, obstruksi, efek samping obat, dan yang tidak respon dengan farmakoterapi.

Pengobatan radang aktif dengan kortikosteroid dan asam amino salisilat, pengobatan pencegahan peradangan berulang berupa asam amino salisilat, anti supresif, *anti tumor necrosis antibody* (infliksimab), dan probiotik. Pemberian probiotik seperti *Lactobacillus* dapat mempengaruhi respon imun dan menginduksi sel epitel intestinal untuk menekan kemoksis dan menurunkan ekspresi sitokin proinflamasi, dan meningkatkan produksi IL-10.

Tindakan operasi dipikirkan bila terapi farmakoterapi gagal atau bila terjadi komplikasi

yang tidak teratasi seperti perforasi usus, perdarahan persisten, stenosis usus fibrotik, obstruksi, degenerasi maligna atau megakolon toksik. Pada penyakit kronik bisa terjadi keuletan, kelelahan dan stres dan depresi yang akan memberikan dampak pada kehidupan sosial pada pasien dan keluarga,

sehingga dibutuhkan psikoterapi untuk menangani masalah psikologi pasien.⁽¹⁸⁾

PENCEGAHAN IBD

Sampai saat ini belum ada cara untuk mencegah IBD, tetapi dapat mengurangi resiko IBD dengan makan makanan yang sehat, olahraga secara teratur dan tidak merokok.

REFERENSI

1. Burisch J. Crohn's disease and ulcerative colitis. Occurance, course and prognosis during the first year of disease in a European population-based inception cohort. *Dan Med J.* 2014;61(1):B4778-B14778.
2. Kaser A, Zeissig S, Blumberg RS. Inflammatory bowel disease. *Annu Rev Immunol.* 2010;28:573-621
3. Chandra S SM. Managment of Inflammatory Bowel Disease. *The Indonesian Journal of Gastroenterology, Hepatology and Digestive Endoscopy.* 2014;15(2).
4. Djojoningrat D, Simadibrata M, Makmun D, Abdullah M, Syam A, F, Lelosutan S, AR, et al. Konsensus Nasional Penatalaksanaan IBD di Indonesia 2011.
5. Pratama N, Abdullah M, Kansera D, D, Estherina J, Yarnunradhani R, Hardi F, et al. Prevalence of Crohn's Disease in Endoscopic Unit Cipto Mangunkusumo Hospital. *The Indonesian Journal of Gastroenterology, Hepatology, and Digestive Endoscopy.* 2011;12(2).
6. Mustika S, Triana N. The Prevalence, Profile, and Risk Factor of Patients with Ulcerative Colitis at Dr. Saiful Anwar Malang General Hospital. *The Indonesian Journal of Gastroenterology, Hepatology, and Digestive Endoscopy.* 2016;17(1):16-20.
7. Peterson DA, Frank DN, Pace NR, Gordon JI. Metagenomic approaches for defining the pathogenesis of inflammatory bowel diseases. *Cell host & microbe.* 2008;3(6):417-27.
8. Eichele DD, Kharbanda KK. Dextran sodium sulfate colitis murine model: An indispensable tool for advancing our understanding of inflammatory bowel diseases pathogenesis. *World journal of gastroenterology.* 2017;23(33):6016.
9. Lupp C, Robertson ML, Wickham ME, Sekirov I, Champion OL, Gaynor EC, et al. Host-mediated inflammation disrupts the intestinal microbiota and promotes the overgrowth of Enterobacteriaceae. *Cell host & microbe.* 2007;2(2):119-29.
10. Wallace KL, Zheng L-B, Kanazawa Y, Shih DQ. Immunopathology of inflammatory bowel disease. *World journal of gastroenterology: WJG.* 2014;20(1):6.
11. Serban DE. Microbiota in Inflammatory Bowel Disease Pathogenesis and Therapy: Is It All About Diet? *Nutr Clin Pract.* 2015;30(6):760-79.
12. Alex P, Zachos NC, Nguyen T, Gonzales L, Chen T-E, Conklin LS, et al. Distinct cytokine patterns identified from multiplex profiles of murine DSS and TNBS-induced colitis. *Inflammatory bowel diseases.* 2009;15(3):341-52.
13. Siegmund B, Zeitz M. Innate and adaptive immunity in inflammatory bowel disease. *World journal of gastroenterology: WJG.* 2011;17(27):3178.
14. Richard ML, Sokol H. The gut mycobiota: insights into analysis, environmental interactions and role in gastrointestinal diseases. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology.* 2019;16(6):331-45.

15. Goyal N, Rana A, Ahlawat A, Bijjem KRV, Kumar P. *Animal models of inflammatory bowel disease: a review. Inflammopharmacology.* 2014;22(4):219-33.
16. Hegar B, Ananta Y, Rini D. *Inflammatory bowel disease in Indonesian children.* 2007.
17. Erben U, Loddenkennper C, Spieckermann S, Heimesaat MM, Siegmund B, Kuehl AA. *Histomorphology of intestinal inflammation in inflammatory bowel diseases (IBD) mouse models and its relevance for IBD in men. Int J Clin Exp Med.* 2016;9:408-42.
18. Engstrom I. *Inflammatory bowel disease in children and adolescents: mental health and family functioning. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition.* 1999;28(4).