

Pendekatan Diagnosis dan Tatalaksana Tuberkulosis Intestinal

Diagnostic Approach and Treatment of Intestinal Tuberculosis

Artati Murwaningrum¹, Murdani Abdullah², Dadang Makmun²

¹Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/Rumah Sakit dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

²Divisi Gastroenterologi Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/Rumah Sakit dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Korespondensi:

Murdani Abdullah. Divisi Gastroenterologi Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/Rumah Sakit dr. Cipto Mangunkusumo. Jln. Pangeran Diponegoro 71, Jakarta 10430, Indonesia. email: murdani08@gmail.com

ABSTRAK

Tuberkulosis (TB) telah menjadi masalah global yang terus membesar seiring dengan bertambahnya jumlah pasien TB. Infeksi TB masih merupakan hal yang umum ditemukan dan merupakan faktor penting terhadap angka kesakitan dan kematian, terutama pada negara yang belum dan sedang berkembang. Kasus Tuberkulosis usus (TB usus) juga meningkat seiring dengan meningkatnya jumlah kasus TB secara umum. Indonesia merupakan Negara ke-2 dengan prevalensi Tuberkulosis TB tertinggi di Asia Tenggara setelah Timor Leste pada tahun 2014. TB usus adalah manifestasi TB ekstrapulmonal terbanyak keenam.

Manifestasi klinis yang tidak spesifik dan kadang menyerupai beberapa kondisi lain termasuk keganasan menyebabkan diagnosis TB usus sulit ditegakkan secara akurat. Temuan dari hasil endoskopi dan gambaran radiologi dari berbagai stage penyakit sudah sangat banyak, namun diagnosis tetap sulit dilakukan. Sampai saat ini belum ada metode tunggal yang dapat mendeteksi TB usus secara tepat dan akurat, berbagai metode investigasi telah digunakan dalam diagnosis TB usus. Diagnosis yang dilakukan sejak awal, pemberian terapi anti tuberkulosis dan tindakan bedah adalah hal-hal esensial dalam pencegahan terjadinya kesakitan dan kematian akibat TB usus, sehingga dibutuhkan kombinasi penilaian klinis dan pemeriksaan berbagai modalitas. Pasien yang telah didiagnosis TB usus diberikan terapi obat anti tuberkulosis (OAT) dan pertimbangan tindakan bedah jika mengalami komplikasi.

Kata Kunci: *diagnosis, tuberkulosis intestinal*

ABSTRACT

Tuberculosis (TB) has become a resurgent global problem with increasing numbers of patients. TB infection is still common and remains an important cause of morbidity and mortality, particularly in underdeveloped and developing nations. Intestinal tuberculosis (intestinal TB) rates are rising, consistent with the overall trend. In 2014 Indonesia has the second highest TB prevalence in South East Asia after Timor Leste. Intestinal TB is the sixth highest manifestation of extrapulmonary TB.

Manifestations can be non-specific and mimic many conditions, including malignancies causes¹ intestinal TB diagnosis more difficult to be accurately determined. Findings from endoscopy and radiological imaging are countless, and depend on the stage of the disease and the time at which investigations are carried out. Hence, diagnosis can be difficult. Until recently there is no single method to identify intestinal TB accurately, various investigative methods have been used to aid in the diagnosis of intestinal TB. Early diagnosis and initiation of antituberculous therapy and surgical treatment are essential to prevent morbidity and mortality. Combined clinical assessment and some modalities examinations are needed to determine intestinal TB. Patient whom has been diagnosed with intestinal TB will be given anti tuberculosis therapy and surgery if any complications occur.

Keywords: *diagnosis, intestinal tuberculosis*

PENDAHULUAN

Berdasarkan data WHO pada tahun 2014, sebanyak 9,6 juta orang terkena Tuberkulosis (TB) dan 1,5 juta orang meninggal akibat TB. Secara global, India dan Indonesia memiliki jumlah kasus tertinggi berturut-turut sebanyak 23% dan 10% kasus global. Pada tahun 2014, Indonesia menempati urutan kedua sebagai negara dengan prevalensi tertinggi di Asia Tenggara setelah Timor Leste. Prevalensi TB di Indonesia pada tahun 2014 adalah 647 per 100.000 penduduk, sedangkan insidennya ditemukan sebanyak 399 kasus per 100.000 penduduk.¹

TB ekstrapulmonal ditemui pada 15-20% populasi dengan insiden HIV rendah dan merupakan salah satu manifestasi TB ekstrapulmonal tersering.²⁻⁵ Sementara itu, TB di abdomen didapatkan pada 11% pasien TB ekstrapulmonal.⁶ Laporan kasus menyebutkan bahwa sebanyak 2-3% TB abdomen ini terjadi di kolon.⁷ TB intestinal dapat ditemui pada berbagai usia namun didominasi oleh rentang usia 20-40 tahun.⁸

Lesi TB pada saluran cerna dapat berupa primer atau sekunder. TB usus primer hanya ditemukan pada 1% kasus di Eropa. Kasus kolitis TB jarang ditemukan karena sulitnya identifikasi biopsi dari endoskopi dan hanya 1 dari 3 kasus TB saluran cerna yang menunjukkan hasil positif dari kultur dan hanya 2 dari 3 kasus melalui pemeriksaan *polymerase chain reaction* (PCR).⁹

Diagnosis TB usus merupakan hal yang menantang bagi klinisi karena manifestasi klinis yang beragam sehingga menyerupai penyakit infeksi lain, autoimun, keganasan dan terkait zat iritan (kasusnya jarang).^{3,10} Kurang dari 25% pasien dengan TB gastrointestinal juga memiliki infeksi TB paru.^{3,4} Dengan demikian, diagnostik yang cepat dan akurat sangat penting agar tatalaksana pasien dapat optimal. Pada pembahasan ini akan dibahas tentang diagnosis, manifestasi klinis dan tatalaksanaan umum TB intestinal.

ETIOPATOGENESIS DAN TRANSMISI

Infeksi TB disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis* yang memiliki bentuk lurus atau sedikit melengkung, tidak berspora, tidak berkapsul dengan lebar 0,3-0,6 µm dan panjang 1-4 µm. Dinding bakteri sangat kompleks, sehingga bakteri ini secara alamiah tahan asam.¹¹ Infeksi TB umumnya melalui inhalasi dan menyebabkan TB paru yang merupakan manifestasi klinis tersering dibandingkan organ lain.³

Bakteri pada saluran cerna dapat berasal dari bakteri yang tertelan, penyebaran dari organ yang berdekatan, maupun melalui peredaran darah.³ Usus dan peritoneum

dapat terinfeksi melalui empat mekanisme, yaitu menelan sputum yang terinfeksi, penyebaran lewat darah dari TB aktif atau TB milier, konsumsi susu atau makanan yang terkontaminasi dan penyebaran langsung dari organ yang berdekatan. Reaktivasi setelah penyebaran infeksi melalui darah mungkin terjadi beberapa tahun setelah infeksi. Sementara invasi langsung dari dinding usus mungkin terjadi setelah konsumsi susu yang tidak dipasterisasi atau konsumsi basil dari kavitas paru.¹²

MANIFESTASI KLINIS

Manifestasi klinis dan temuan patologi anatomi TB intestinal sangat bervariasi. Manifestasinya dapat tidak spesifik dan menunjukkan kemiripan dengan gangguan gastrointestinal lain, seperti penyakit Crohn, colitis ulseratif, limfoma, enteritis amuba, aktinomikosis dan enterokolitis *Yersinia sp* atau bahkan keganasan pada kolon.¹³⁻¹⁵ Pemberian imunosupresan pada kasus yang salah duga sebagai *inflammatory bowel disease* dapat mengakibatkan penyebaran sistemik TB dengan komplikasi fatal.^{3,16} Sebaliknya, pemberian antituberkulosis empirik dapat menyebabkan penundaan terapi penyakit Crohn sehingga meningkatkan risiko eksaserbasi dan komplikasi.¹³ Oleh karena itu, dugaan klinis sangat menentukan diagnosis yang tepat.^{3,17}

Pada umumnya, pasien datang dengan keluhan nyeri perut, diare dan penurunan berat badan.^{7,17} Keluhan nyeri abdomen dapat ditemukan pada TB intestinal dan penyakit Crohn's. Namun, jika pada anamnesis didapatkan data pasien dari daerah endemis TB, riwayat imunosupresi dan ada keluarga yang terdiagnosis TB atau ditemukan TB ditempat lain, maka kecurigaan lebih mengarah ke TB.

Adanya diare dan hematokezia, penyakit perianal, malabsorpsi dan rekuren penyakit setelah operasi mengarahkan kecurigaan ke penyakit Crohn. Pada penyakit Crohn sering ditemukan granuloma di mukosa dengan keterlibatan kurang dari 4 segmen. Lesi dikelilingi mukosa yang tampak normal dan tidak tampak ulser aftosa, kecuali pada pasien yang sebelumnya telah didiagnosis penyakit Crohn. Lesi dapat meliputi lesi anorektal. Ulkus longitudinal, ulkus aftosa, fistula dan gambaran *cobblestone*. Ulkus yang dalam, fisura, longitudinal, khas untuk penyakit Crohn, ulkus longitudinal yang lebih kecil yang dipisahkan oleh edema atau mukosa yang tidak terlibat dapat membentuk gambaran *cobblestone*.

Pada TB saluran cerna granuloma sering ditemukan di submukosa. Gambaran lesi per endoskopi dapat berupa liner, fisura, ulkus transversal, sirkumferens atau massa polipoid. Mukosa sekitar lesi dapat tampak abnormal,

eritema, edema, iregular atau nodul. Tidak seperti pada penyakit Crohn, pada TB saluran cerna umumnya lesi bersifat multifokal.^{18,19}

Studi pada 100 kasus dengan diare infeksi menemukan bahwa 3,6% diantaranya disebabkan oleh TB.²⁰ Benjolan hanya ditemukan pada 13,4% pasien, sedangkan limfadenopati ditemukan pada 1,5%. Peningkatan leukosit, LED, CRP dan hemoglobin yang rendah mungkin ditemukan pada fase aktif kedua penyakit.³ Peningkatan trombosit, pada fase aktif penyakit Crohn mungkin disebabkan karena hiposplenisme reversibel yang meningkatkan kecurigaan penyakit tersebut dibandingkan TB usus.²¹

Gambaran klinis TB intestinal meliputi: 1) gejala konstitusi seperti demam, anoreksia dan penurunan berat badan; 2) gejala akibat ulserasi mukosa seperti diare, hematoskezia dan malabsorpsi; 3) Gejala terkait keterlibatan transmural seperti nyeri perut, tegang dan muntah akibat obstruksi lumen, teraba benjolan, perforasi usus, fistula perianal dan intestinal; 4) manifestasi ekstraintestinal seperti artritis, peritoneum dan kelenjar limfe; 5) riwayat kontak dengan TBC.¹⁸ Penelitian oleh Mukewar, dkk.³ menyebutkan perubahan pola defeksi dapat berupa diare atau diare yang bergantian dengan konstipasi.

Lesi makroskopik TB saluran cerna dari endoskopik dapat berupa ulserasi, nodul, polip dan penyempitan lumen.^{3,7,16} Selain itu, dapat juga ditemui gambaran multipel *fibrous band irregular*. Beberapa literatur menyebutkan bahwa ulkus kolon berbentuk linear atau transversal, namun Yusuf, dkk.¹⁶ menemukan bentuk ulkus yang bulat sepanjang kolon. Gambaran ulkus atau kolitis pada TB intestinal pada umumnya segmental, namun pada kondisi yang jarang dapat ditemui gambaran colitis difus.²¹ Keterlibatan 3 atau lebih segmen intestinal lebih mengarahkan ke diagnosis penyakit Crohn, sedangkan lesi TB intestinal lebih terlokalisasi.¹³

Chong, dkk.⁵ membagi lesi TB saluran cerna menjadi 3 kategori, yaitu tipe ulseratif (60%), hipertrofik (10%) dan lesi seperti massa atau hipertrofik menyerupai ulkus (30%). Ulserasi dan penyempitan lumen adalah lesi yang

paling sering ditemui. Lesi ulseratif banyak ditemukan pada pasien dengan defisiensi sistem imun, sedangkan lesi hipertrofik ditemukan pada pasien dengan sistem imun baik. Lesi hipertrofik menyerupai ulkus paling banyak ditemukan pada TB ileosaekal dibanding TB pada segmen usus lain.^{5,19}

LOKASI

Lokasi TB saluran cerna yang paling umum ditemui adalah ileum atau *ileosacecal*.^{3,4,7,21} Hal ini disebabkan karena tingginya kelenjar limfoid dan kontak yang lama dengan usus kecil.^{3,7} Mikroorganisme berpenetrasi ke mukosa dan jaringan limfoid di submukosa dan kemudian terjadi reaksi inflamasi yang diikuti limfangitis, edarteritis, granuloma, nekrosis perkijuan, ulserasi mukosa dan fibrotik jaringan.¹⁹ Pada kolon, lesi yang tersering adalah sisi kanan (kolon asenden dan kolon transversum). Beberapa studi menemukan bahwa lesi tersering adalah di kolon transversum dengan lesi dominan striktur, namun penelitian hanya berdasarkan radiologis bukan endoskopis.^{3,22} Chong dan Lim⁵ menampilkan data prevalensi TB saluran cerna dari berbagai literatur dan frekuensi kasus dari data lokal dalam kurun waktu 1997-2004 seperti tampak pada Tabel 2.

Tabel 1. Distribusi anatomis Tuberkulosis saluran cerna⁵

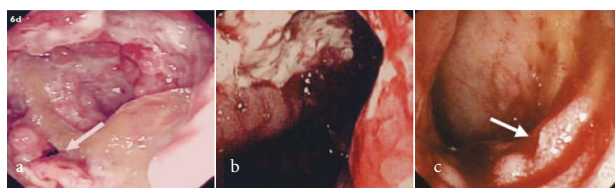
Lokasi	Frekuensi di antara TB saluran cerna(%)	Frekuensi di antara semua TB(%)
Esofagus	1-3(4.7)	0.15 (0.04)
Lambung	NA(4.7)	0.1-2.3 (0.04)
Usus		
Duodenum	2-3 (4.7)	0.2-0.6 (0.04)
Jejunum	NA (0)	NA (0)
Ileum	38 (9.5)	NA (0.09)
Kolon		
Ileosaeal	85-90 (38)	NA (0.36)
Apendiks	NA (19)	≤4 (0.18)
Kolon asenden	35 (23.8)	NA (0.23)
Kolon transversum	16(0)	NA (0)
Kolon desenden	8(0)	NA (0)
Kolon rekto-sigmoid	13(0)	NA(0)
Anal	NA (4.7)	NA (0.04)

NA: not available

DIAGNOSIS

Problem diagnostik diakibatkan sulitnya konfirmasi TB saluran cerna melalui metode bakteriologik. Klinisi yang handal mungkin menegakkan diagnosis yang tepat pada setengah pasien berdasarkan anamnesis, tanda dan gejala saja. Sementara itu, pemeriksaan radiologis, endoskopik, histopatologik dan mikrobiologik dapat mendukung diagnostik sampai 80%.¹³

Diagnosis pasti TB kolon ditegakkan bila dari biopsi ditemukan granuloma dan atau basil tahan asam.³ Biopsi



Gambar 1. (a) Gambaran kolonoskopi menunjukkan lesi ulsero-hipertrofik di caecum dengan multipel lesi nodular dan penebalan katup ileosaeal dengan perluasan ke colon ascenden. (b) Lesi ulserasi dengan *slough* nekrotik (c) Nodul proksimal katup ileosaeal⁽⁵⁾

dari lesi hanya dapat mendeteksi 60-80% penyakit.²³ Pemeriksaan diagnostik yang membutuhkan waktu lama seperti pewarnaan basil tahan asam dari biopsi atau sputum, kultur *M. tuberculosis*, uji Mantoux dan rontgen toraks sering negatif pada TB ekstraparu.¹³

Diagnosis awal didasarkan pada penilaian klinis, yaitu demam yang tidak diketahui sebabnya, penurunan berat badan, anemia, riwayat TB paru atau infeksi aktif, kontak TB dan biopsi menunjukkan *non caseating* granuloma dan inflamasi kronik.³ Perbedaan pada hasil pemeriksaan klinis, endoskopik, radiologis, patologis, kultur dan pemeriksaan molekuler dapat digunakan untuk membedakan keduanya.³ Beberapa kepustakaan mengatakan bahwa pemeriksaan diagnostik yang direkomendasikan adalah kolonoskopi dan biopsi.^{5,13,21, 24, 25}

Ada beberapa kriteria diagnostik klinis untuk TB intestinal yang perlu diperhatikan. Beberapa kriteria tersebut yaitu: 1) kultur positif jaringan atau kelenjar getah bening; 2) istopatologik menunjukkan menunjukkan batang tahan asam *M. tuberculosis* di lesi; 3) ditemukan tuberkel dan nekrosis perkijuan dari gambaran histologik; 4) gambaran endoskopi dan histologik sesuai dengan infeksi TB ; dan 5) respon baik dengan terapi OAT.

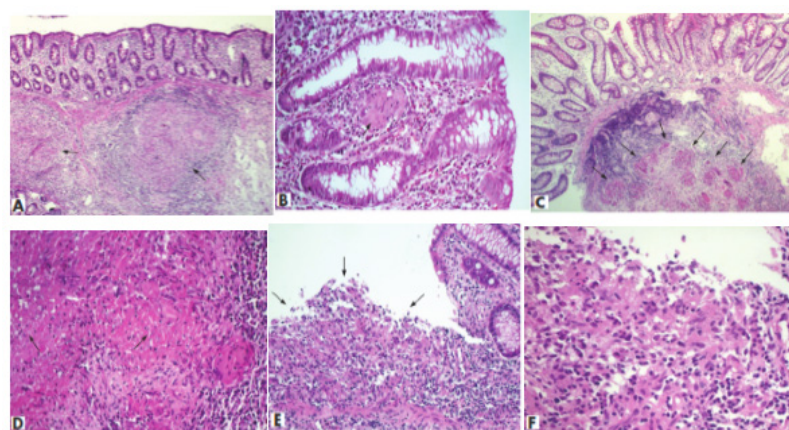
Mukewar, dkk.³ membagi pasien menjadi dua kelompok, yaitu kolitis TB terkonfirmasi dan dugaan kolitis TB. Pasien disebut kolitis TB terkonfirmasi apabila biopsi menunjukkan granuloma perkijuan dan atau basil tahan asam. Sementara itu, dugaan kolitis TB dibuat berdasarkan manifestasi klinik, yaitu demam tanpa sebab, penurunan berat badan, anemia, riwayat TB paru, TB paru aktif, kontak TB positif dan biopsi menunjukkan *non caseating*

granuloma dan inflamasi kronik. Respon terhadap terapi TB juga digunakan sebagai metode diagnostik.

Histologi

Beberapa studi telah mengevaluasi parameter-parameter histologi dari biopsi kolonoskopi untuk membedakan TB intestinal dengan penyakit Crohn. Parameter tersebut meliputi karakteristik granuloma seperti ukuran, jumlah, konfluens, nekrosis perkijuan, lokasi, mikrogranuloma, bentuk ulserasi dan kerusakan submukosa.^{18,26} Gambaran histologis TB intestinal yang khas adalah konfluen, granuloma *caseosa* yang mengandung basil tahan asam dan dikelilingi limfoid cuff. Hal tersebut ditemukan pada semua lapisan dinding usus dan kelenjar getah bening regional. Granuloma awal kadang hanya ditemukan di jaringan limfoid, namun dapat juga ditemukan metaplasia pilorik ekstensif, ulkus fisura superfisial yang melas sampai ke submukosa dan penyembuhan terjadi melalui fibrosis dan regenerasi epitel yang dimulai dari tepi. Granuloma penyembuhan dikelilingi jaringan fibrosis di kelenjar limfe namun tidak pada dinding intestinal.¹⁸

Biopsi dalam harus diambil di tepi ulkus karena granuloma sering berada di submukosa, tidak seperti granuloma pada penyakit Crohn yang umum ditemui pada lapisan mukosa.^{21,25} Namun demikian, pada pasien dengan TB paru aktif, pemeriksaan hasil biopsi positif pada lesi usus dapat merupakan positif palsu akibat *Mycobacterium tuberculosis* yang tertelan dari sputum.¹⁶ Selain itu, terapi TB sebelumnya dapat mengubah gambaran umum dan mikroskopik sehingga menyebabkan salah diagnosis.⁸



Gambar 2. Biopsi kolon pasien yang diwarnai dengan haematoxylin dan eosin (A) pasien dengan TB usus menunjukkan granuloma submukosa, pembesaran 4x. (B) pasien dengan Crohn's disease menunjukkan granuloma mukosa kecil (panah), pembesaran 20x. (C) pasien dengan TB usus menunjukkan granuloma submukosa multipel (panah), pembesaran 4X. (D) Pasien TB dengan TB usus menunjukkan granuloma confluent dengan nekrosis kaseosa (panah), pembesaran 10x. (E) Pasien TB usus menunjukkan band konglomerasi dari histiosit epitel pada area ulserasi (panah), pembesaran 10x. (F) High-magnification micrograph dari pita konglomerasi histiosit epitel sekitar ulcer pada pasien TB usus, pembesaran 20x.

Penyakit Crohn dan TB intestinal ditandai dengan inflamasi granulomatosa, namun granuloma caseosa multipel yang berkonfluen luas dengan inflamasi submukosa, nekrosis caseosa, ulkus linier dan histiosit epiteloid lebih umum ditemui di TB intestinal.¹⁵ Gambaran penyakit Crohn dari biopsi mukosa berupa granuloma kecil dan jarang (jumlah <5 dan ukuran <200 µm), granuloma tidak terorganisir, diskrit atau terisolasi.¹⁸

Gambaran histopatologis TB intestinal dapat dilihat pada Gambar 2.²⁶ Gambaran histopatologis tersebut dapat membedakan TB intestinal dan penyakit Crohn. Namun, pada 52,7% kasus TB intestinal dan hampir semua kasus penyakit Crohn memberikan gambaran yang membingungkan. Oleh karena itu, untuk meningkatkan akurasi, interpretasi histologi digunakan bersama hasil PCR.²⁷

Laboratorium penunjang

Beberapa dekade terakhir, metode diagnostik baru seperti PCR *M. tuberculosis*, imunohistokimia dan interferon- γ digunakan untuk membedakan TB intestinal dan penyakit Crohn. Namun, masih terdapat perbedaan pendapat mengenai sensitivitas dan spesifisitas dari pemeriksaan tersebut, sehingga penggunaan dalam diagnostik masih belum rutin.¹³ Sementara itu, pemeriksaan PCR TB sangat sensitif dan spesifik, namun biayanya mahal.⁸

Pemeriksaan PCR TB dapat memberikan hasil dalam 48 jam, tes ini sangat spesifik namun kadang dapat ditemukan juga positif pada pasien penyakit Crohn.³ Selain itu, diagnostik dengan PCR TB juga memiliki kesulitan tersendiri karena tidak selalu ditemukan hasil positif pada setiap kasus. Pada penelitian yang dilakukan Michalopoulos, dkk.²¹, hanya 2 dari 3 kasus yang ditemukan positif pada PCR.

Analisis PCR dari spesimen biopsi dari endoskopi lebih sensitif dibandingkan kultur dan basil tahan asam untuk diagnosis TB intestinal. Nilai sensitivitas metode ini yaitu sebesar 75%-85%, sedangkan spesifisitasnya 85%-95% tergantung tipe spesimen.²¹ Kohli, dkk.²⁷ mengidentifikasi bahwa imunohistokimia memiliki sensitivitas 95.56% dan nilai duga negatif 96.43%, namun spesifisitas dan nilai duga positif secara berturut-turut sebesar 35,06% dan 30,56% dibandingkan pewarnaan Ziehl Nielsen.²⁷

Polimerase TB berdasar pada augmentasi oligonukleotida yang ditemukan pada kromosom *M. tuberculosis* yang spesifik untuk organisme tersebut.¹⁸ Pemeriksaan PCR TB *in situ* dan analisis sampel feses pasien TB intestinal dikatakan bermanfaat pada studi

dengan jumlah pasien sedikit, namun memerlukan validasi lebih lanjut pada pasien dengan jumlah banyak.¹⁸ PCR TB pada spesimen biopsi memiliki nilai nilai duga positif tinggi namun nilai duga negatif yang sangat rendah.¹⁸

Pemeriksaan PCR harus selalu dilakukan jika tersedia, namun hasil negatif tidak menyingkirkan diagnosis TB intestinal.¹⁰ Terdapat publikasi peran Xpert MTB/Rifampicin dalam deteksi *M. tuberculosis* dari spesimen feses pada pasien TB paru.²⁸ Namun, perannya dalam deteksi TB intestinal tidak banyak dibahas.

Larsson, dkk.²⁹ melakukan studi mengenai peran *calprotectin* untuk membedakan TB intestinal dengan TB paru. Dilakukan pemeriksaan pada 38 sediaan feses pasien TB intestinal, 119 pasien TB paru dan 91 kontrol. Kadar *calprotectin* $\geq 200 \mu\text{g/g}$ digunakan sebagai nilai ambang batas untuk membedakan TB intestinal dengan nilai yang dianggap bermakna untuk inflamasi. Kesimpulan penelitian tersebut adalah, pada pasien dengan kombinasi TB paru dan intestinal didapatkan nilai *calprotectin* paling tinggi dibandingkan pasien dengan pasien TB paru atau TB intestinal saja.²⁹ Dalam literatur lain, Larsson, dkk.³⁰ juga mengemukakan matrix model sebagai prediktor untuk membedakan TB intestinal dengan penyakit Crohn. Empat variabel yang terkait secara bermakna sebagai prediktor TB intestinal adalah penurunan berat badan, nodularitas mukosa, *calprotectin* feses $\geq 200 \mu\text{g/g}$, sedangkan prediktor penyakit Crohn adalah keterlibatan multisekmen dan *calprotectin* feses $\leq 200 \mu\text{g/g}$. Probabilitas TB intestinal berkisar antara 19-91% dan untuk penyakit Crohn berkisar antara 9-81% tergantung pada faktor risiko. Jika model prediktor ini digabungkan dengan endoskopi dapat digunakan untuk membedakan TB intestinal dan penyakit Crohn.³⁰

Beberapa tahun terakhir, *interferon gamma release assay* (IGRA) digunakan untuk membedakan TB intestinal dengan penyakit Crohn. Terdapat 2 metode pemeriksaan IGRA, yaitu *Quantiferon-TB Gold* (QFT-G) dan T-SPOT-TB. Sebuah studi meta-analisis oleh Chen, dkk.³¹ menyebutkan nilai sensitivitas, spesifisitas, *positive likelihood ratio*, *negative likelihood ratio* IGRA berturut-turut yaitu 0,74, 0,87, 5.98 dan 0,28.³¹

QFT-G adalah pemeriksaan ELISA yang mendeteksi interferon gamma setelah stimulasi oleh antigen *M. tuberculosis*. Tes ini dapat mendeteksi infeksi TB laten dan TBC dengan cara mencampur darah pasien dengan peptida sintetik yang mempresentasikan *M. tuberculosis*. Keuntungan QFT-G adalah tidak ada reaksi silang dengan BCG dan nontuberkulosis *mycobacterium*, terhindar dari bias pemeriksaan dan pasien hanya cukup datang sekali.

Pemeriksaan ini dapat bermanfaat untuk monitoring respon klinis terhadap terapi anti TB. Namun demikian, metode ini juga memiliki keterbatasan, yaitu masa inkubasi darah 12 jam dan tidak dapat membedakan TB laten dengan infeksi TB. Interpretasi hasil dari metode ini pun harus dilakukan dengan hati-hati karena hasil negatif mungkin ditemui pada infeksi laten TB atau TB aktif. Selain itu, walaupun sensitifitas QFT-G untuk mendeteksi infeksi *M. tuberculosis* pada individu dengan TB (kultur positif) adalah 80%, sensitifitas untuk infeksi TB laten lebih rendah dari tes tuberkulin. Kim, dkk.³² melakukan pemeriksaan QFT-G pada 36 pasien dan menemukan bahwa sensitifitas, spesifisitas, nilai duga positif dan nilai duga negatif untuk QFT-G dalam TB intestinal berturut-turut adalah 85,7%, 95,5%, 92,3% dan 91,3%.

Pemeriksaan *skin test purified protein derivative* (PPD) dan QFT-G dapat digunakan untuk daerah non-endemis dan tidak dianjurkan pada daerah endemis TB. QFT-G tidak dianjurkan pada TB aktif karena pada TB aktif respon interferon γ tertekan.³ Sementara itu, pemeriksaan PPD tidak bermakna pada pasien imunokompromise.

Selain metode-metode yang telah disebutkan di atas, telah ditemukan juga metode lainnya yaitu dengan pemeriksaan *anti-saccharomyces cerevisiae antibody* (ASCA). Pemeriksaan ini ditemukan lebih banyak pada pasien penyakit Crohn dibandingkan TB usus, namun penelitian di India menunjukkan ASCA tidak bermanfaat dalam membedakan Penyakit Crohn dan TB usus. Hal ini disebabkan pada kedua kondisi tersebut dapat ditemukan ASCA positif.³

ASCA adalah antibodi non spesifik yang dihasilkan dari transport makromolekular dari antigen makanan (termasuk antigen yang berasal dari ragi), dihasilkan oleh peningkatan permeabilitas intestinal. Pada pasien Tuberkulosis intestinal dan penyakit Crohn terjadi inflamasi kronik di usus halus sehingga pemeriksaan ASCA akan positif. Metode yang paling dapat diandalkan adalah pemeriksaan basil tahan asam dari hapusan atau kultur, namun sensitifitasnya rendah.²

Terdapat studi tentang pewarnaan imunohistokimia untuk diagnosis TB. Pewarnaan tersebut menggunakan antibodi monoklonal seperti CD 68 terhadap antigen *M. tuberculosis*. Metode ini dinilai dapat digunakan sebagai metode membedakan TB intestinal dengan penyakit Crohn.³³

Endoskopi

Endoskopi gastrointestinal- ileokolonoskopi, enteroskopi dan gastroduodenoskopi berperan penting

dalam membedakan TB intestinal dengan penyakit Crohn. Endoskopi memungkinkan visualisasi langsung dan biopsi lesi. Daerah ileosaekal merupakan lokasi yang paling sering terkena infeksi dan kolonoskopi dengan intubasi ileum retrograd (ileokolonoskopi) adalah pemeriksaan pilihan. Ileokolonoskopi ini, pada pasien dengan dugaan atau terbukti penyakit Crohn, dibandingkan dengan video kapsul enteroskopi menunjukkan sensitifitas 67% vs 83% dan spesifisitas 100% vs 53%.

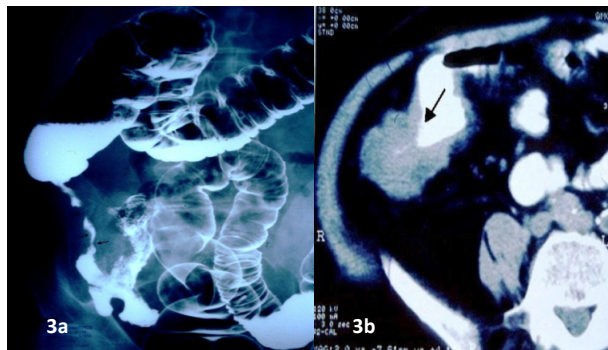
Ballon assisted dan spiral enteroskopi adalah modalitas pilihan untuk mengevaluasi usus kecil karena kemampuan biopsi dan terapeutik. Biopsi usus kecil penting karena lesi ulseratif tidak dapat dibedakan hanya dari gambaran endoskopi. Biopsi dari mukosa kolon atau gastroduodenal mukosa yang tampak normal mungkin dapat menjadi kunci diagnostik pada pasien yang diduga menderita penyakit Crohn.¹⁸ *Skip lesion* lebih umum ditemui pada pasien penyakit Crohn dibanding TB intestinal (66% vs 17%), begitu juga dengan ulserasi aftosa, ulserasi linier, ulserasi superfisial dan *cobblestone* mukosa kolon, yaitu masing-masing 54% vs 13%, 30 % vs 7%, 51% vs 17%) dan 17% vs 0%. Sementara itu, nodularitas kolon lebih banyak ditemukan pada TB intestinal (24.5% vs 49%).¹⁸ Gambaran kolonoskopi pada pasien TB intestinal dapat dilihat pada Gambar 1.

Penggunaan kapsul endoskopi untuk diagnosis TB intestinal jarang digunakan karena tidak mampu untuk biopsi. Namun, beberapa kasus TB intestinal yang diperiksa melalui kapsul endoskopi menunjukkan gambaran multipel ulkus mukosa yang *scattered*, pendek, oblik atau transversal dengan dasar nekrotik pada jejunum dan ileum. Sulit untuk membedakan TB intestinal dengan penyakit Crohn hanya dari gambaran kapsul endoskopi saja.¹⁸ Endoskopi juga digunakan untuk evaluasi lesi TB intestinal pasca terapi.³

Radiologi penunjang

Rontgen toraks mungkin dapat membantu diagnosis TB intestinal, namun hasil yang normal tidak menyingkirkan kemungkinan TB intestinal.¹⁶ Hanya 20% TB paru aktif yang dikaitkan dengan TB saluran cerna.¹³ Penggunaan *fluorescent* untuk diagnosis TB usus meningkatkan sensitifitas namun spesifisitas masih rendah.³ Pemeriksaan Barium enema akan menunjukkan ulkus segmental, ketebalan mukosa, stenosis dan deformitas katup ileosekal.^{8,34} Terminal ileum akan menyempit (*fleischner sign*). Pemeriksaan usus kecil dan barium enema menunjukkan hasil *high riding caecum* dengan atau tanpa *string like lesion* dari ileum terminal.²⁵

Pemeriksaan *computer tomography scan (CT scan)* mungkin menunjukkan infiltrasi omentum, peritoneum dan mesenteium pada penebalan lapisan peritoneum dan adanya cairan peritoneum yang berdensitas tinggi.²⁵ Gambaran yang paling umum ditemui dari *CT scan* adalah penebalan dinding sirkumferensial saekum dan terminal ileum serta asimetris dari ileosaekal.³⁴ Gambaran barium enema dan *CT scan* TB intestinal dapat dilihat pada Gambar 3 dan 4.²



Gambar 3 a.) Barium enema menunjukkan striktur di katup ileo-cecal dan kolon ascenden. 3b) *CT scan* TB intestinal menunjukkan lokasi obstruksi

Pullimod, dkk.¹⁸ membedakan gambaran *CT scan* untuk membedakan penyakit Crohn dengan TB intestinal seperti tampak pada Tabel 2.

Tabel 2. Gambaran *CT scan* penyakit Crohn dan TB Intestinal

TB intestinal	CD
Penebalan mural tanpa stratifikasi	Penebalan mural dengan stratifikasi
Striktur konsentrik	Striktur eksentrik
Proliferasi <i>fibropatty</i> mesenterium sangat jarang	Proliferasi <i>fibropatty</i> mesenterium
Inflamasi mesenterium tanpa keterlibatan vascular	Mesenterium hipervaskular (<i>comb sign</i>)
Kelenjar getah bening hipodens dengan penyangatan perifer	Limfadenopati ringan
Asites	Abses

USG abdomen mungkin menunjukkan penebalan usus yang konsentrik dan regular.³ Foto polos abdomen tidak memberikan informasi yang bermakna karena gambaran obstruksi atau perforasi tidak khas. Selain itu, gambaran klasifikasi nodus mesenterikus juga tidak memastikan diagnosis jika klinis tidak mendukung.

Kultur

Waktu yang dibutuhkan untuk kultur *M. tuberculosis* dengan BACTEC adalah 2-3 minggu namun sensitifitasnya rendah. Pemeriksaan kultur *M. tuberculosis* dari biopsi spesimen mahal dan hasilnya dapat bervariasi. Sebuah studi menunjukkan bahwa dari 62 pasien tidak ada yang menunjukkan kultur positif. Sementara itu, studi lainnya

menunjukkan hanya 3 dari 50 pasien yang menunjukkan hasil kultur positif. Oleh karena itu, penelitian oleh Mukewar, dkk.³ tidak melakukan pengambilan kultur spesimen.³

TERAPI

Terapi untuk TB intestinal meliputi terapi farmakologis OAT dan bedah.⁸ Pilihan pertama untuk terapi TB intestinal adalah OAT. Ketika pasien diduga TB intestinal, maka OAT dapat diberikan dosis penuh.¹⁶ Sementara itu, pembedahan adalah pilihan kedua untuk mengatasi TB intestinal dengan komplikasi.^{16,25}

Sulitnya diagnostik menimbulkan kesulitan untuk menentukan pada kondisi apa terapi TB dimulai. Beberapa kepustakaan menyatakan bahwa memulai terapi TB dilakukan jika kecurigaan klinis sangat mendukung ke arah TB intestinal. Respon terhadap terapi anti TB digunakan sebagai kriteria untuk konfirmasi TB saluran cerna.³⁵ Rajabto, dkk.²⁰ memulai terapi TB pada pasien dengan TB paru dan kecurigaan TB intestinal walaupun dari hasil pemeriksaan basil tahan asam berulang ditemukan hasil negatif dan pemeriksaan kolonoskopi mendukung diagnosis kolitis ulseratif dan histopatologis menunjukkan inflamasi kronik di lamina propria. Pasien tersebut mengalami perbaikan keluhan diare kronik setelah terapi TB.

Park, dkk.²⁶ menyebutkan bahwa terapi 3 bulan anti TB cukup untuk melihat respon terapi dan membedakan TB kolon dengan penyakit Crohn. Mayoritas pasien menunjukkan perbaikan klinis setelah terapi 4-6 minggu setelah terapi anti TB.³ Sementara itu, Lee, dkk.³⁶ menyatakan perbaikan tampak setelah terapi minimal 2 bulan dan perbaikan kolonoskopi ditemukan pada 93% yang dilakukan kolonoskopi ulang setelah terapi OAT 3 bulan. Oleh karena itu, panduan di Korea merekomendasikan kolonoskopi dilakukan ulang setelah 2-3 bulan terapi OAT.

Park, dkk.²³ memberikan terapi OAT 4 regimen selama 10 bulan dengan hasil yang baik. Kombinasi isoniazid, pirazinamid, rifampicin, etambutol dan streptomisin diberikan selama 9-12 bulan dan tidak ditemukan relaps selama pengamatan 425±120 hari pada 94%. Tujuh pasien yang dilakukan kolonoskopi ulang setelah 2-3 bulan terapi mengalami ulkus sembuh dan perbaikan parameter laboratorium lain. Terapi 6 bulan untuk TB intestinal direkomendasikan karena tidak terdapat perbedaan bermakna antara terapi 6 bulan dibandingkan 9 bulan. Terapi yang lebih lama mungkin dipertimbangkan pada pasien dengan komplikasi.³⁶

Kadang diagnosis TB intestinal sulit ditegakkan dan baru diketahui setelah pembedahan. Oleh karena itu, beberapa ahli menyarankan terapi empirik OAT walaupun diagnosis pasti belum tegak. Hal ini dilakukan terutama pada pasien dari daerah endemik.¹²

Reaksi paradoksikal dapat terjadi selama pemberian OAT. Reaksi ini didefinisikan sebagai perburukan klinis atau radiologis pada pasien dengan lesi TB. Reaksi ini juga dapat berupa terjadinya lesi baru pada pasien yang awalnya memberikan respon dengan terapi.³⁶

Seperti telah disebutkan sebelumnya, pembedahan merupakan pilihan kedua untuk mengatasi TB usus dengan komplikasi.^{16,25} Komplikasi serius yang mungkin terjadi adalah obstruksi usus (15-60%), fistula (25%) dan perforasi (15%) dengan angka kematian 30-40%. Komplikasi lainnya yaitu dapat berupa perdarahan masif meskipun jarang terjadi.^{5,8}

Pasien dengan keluhan perut walaupun telah diberikan terapi OAT harus dicurigai obstruksi intestinal subakut.³⁷ Hal ini harus dideteksi dini dan dipertimbangkan tindakan pembedahan untuk mengurangi komplikasi akibat perforasi. Namun demikian, tidak seperti TB paru, definisi sembuh untuk TB ekstra paru sulit didefinisikan dan belum ada kriteria baku untuk mengakhiri terapi.³⁶

SIMPULAN

TB intestinal adalah manifestasi TB ekstrapulmonal terbanyak keenam. Diagnostik yang akurat penting agar tatalaksana OAT dapat segera diberikan. Sulitnya diagnosis TB intestinal disebabkan karena gambaran klinis yang tidak spesifik. Sampai saat ini tidak ada metode tunggal yang dapat mendeteksi TB intestinal secara tepat dan akurat, sehingga dibutuhkan kombinasi penilaian klinis dan pemeriksaan berbagai modalitas. Pasien yang telah didiagnosis TB intestinal, diberikan terapi OAT dan pertimbangan bedah jika mengalami komplikasi.

DAFTAR PUSTAKA

- WHO. Tuberculosis control in the south east asia region: annual report 2016 [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2016 [cited 2016 Apr 13].p.1-219. Available from: <http://www.searo.who.int/tb/annual-tb-report-2016.pdf?ua=1>
- TB/CTA, CDC, ATS, KNCV, The Union, WHO. International standards for tuberculosis care (ISTC) [Internet]. Geneva: World Health Organization;2006 [cited 2016 Feb 13]. p.1-60. Available from: http://www.who.int/tb/publications/ISTC_3rdEd.pdf
- Mukewar S, Ravi R, Prasad A, Dua K. Colon Tuberculosis: Endoscopic Features and respective Endoscopic Follow-Up After Anti-Tuberculosis Treatment. Clin Transl Gastroenterol. 2012;3(10):e24.
- Sharma MP, Bhatia V. Abdominal Tuberculosis. Indian J Med Res. 2004;120(4):305-15.
- Chong VH, Lim KS. Gastrointestinal Tuberculosis. Singapore Med J. 2009;50(6):638.
- Rathi P, Gambhire P. Abdominal Tuberculosis. J Assoc Physicians India. 2016;64(2):38-47.
- Yusuf AI, Syam AF, Simadibrata M, Fauzi A. Multiple Lesions of The Colon and Ileocaecal Valve in Colitis Tuberculosis Patient with Positive Bacilli Examination in the Stool. The Indones J Gastroenterol Hepatol Dig Endosc. 2009;10(1):33-7.
- Ranitha R, Syam AF, Kolopaking MS, Yuwono V. Diagnostic Problem and Management of Intestinal Tuberculosis. Indones J Gastroenterol Hepatol Dig Endosc. 2001;2(3):1-3.
- Das HS, Rathi P, Sawant P, et al. Colonic Tuberculosis: Colonoscopic Appearance and Clinico-Pathologic Analysis. J Assoc Physicians India. 2000;48(7):708-10.
- Foster BD, Buchberg B, Parekh NK, Mills S. Case of Intestinal Tuberculosis Mimicking Crohn's Disease. Am J Case Rep. 2012;13:58-61.
- Mario C. Ravigliione, Richard J. O'Brien. Tuberculosis. In: Longo, Fauci, Kasper, Hauser, Jameson, Loscalzo, editors. Harrison's principles of internal medicines, 18th edition. Mc Graw Hill Education, 2015. p.1102-22.
- Kapoor VK. Abdominal Tuberculosis. Postgrad Med J. 1998;74(874):459-67.
- Larsson G, Shenov T, Ramasubramanian R, Kondarappassery LB, Smastuen MC, et al. Routine Diagnosis of Intestinal Tuberculosis and Chron's Disease in Southern India. World J Gastroenterol. 2014;20(17):5017-24.
- Jung JH KS, Cho YK, Ahn SB, Son BK,Jo YJ et al. A case report of primary duodenal tuberculosis mimicking a malignant tumor. Clin Endosc. 2014;47(4):346-9.
- Loh KW bR, Toressi J. Chron's disease ot Tuberculosis. J Travel Med. 2011;18(3):221-3.
- Sibuea TP, Syam AF, Joewono VD, Simadibrata M. Colonic Tuberculosis and Chronic Diarrhea. Indones J Gastroenterol Hepatol Dig Endosc. 2001;2(2):32-7.
- Farrill GZ, Castillo JDD, Sanchez CG, Villanue E, Saenz EV, Donoghue JA. Colonic Tuberculosis in an Immunocompetent Patient. International Journal of Surgery Case Report. 2013;4(4):359-61.
- Pulimood A, Amarapurkar DN, Ghoshal U, Philip M, Pai CG, Real DN, et al. Differentiation of Penyakit Crohn's From Intestinal Tuberculosis in India in 2010. World J Gastroenterol. 2011;17(3):433-43.
- Oto BT, Fauzi A, Syam AF, Simadibrata M, Abdullah M, Makmun D, et al. Colitis Tuberculosis. Indones J Gastroenterol Hepatol Dig Endosc. 2010;11(3):1-7.
- Rajabto W, Usman M, Chen K, Syam AF, Abdullah M, Atmakusuma D, Rumende M. Colonic Tuberculosis: A High Index of Suspicion. Indones J Gastroenterol Hepatol Dig Endosc. 2005;6(2).
- Michalopoulos A, Papadopoulos VN, Panidis S, Papavramidis TS, Chiotis A, Basdanis G. Cecal Obstruction Due to Primary Intestinal Tuberculosis: A Case Series. J Med Case Rep. 2011;128:1-5.
- Jain AKC, Betty A, Mohan LN. Tuberculosis of Ascending Colon Mimicking Carcinoma-A Case Report. SEAJCRR. 2013;2(4):233-6
- Park YS JD, Kim SH, Lee HH, Jo YJ, Song MH et al. Colonoscopy evaluation after short-term anti-tuberculosis treatment in nonspecific ulcers on the ileocecal area. World J Gastroenterol. 2008;14(32):5051-8.
- Kusnanto P, Simadibrata M, Syam AF, Fauzi A, Abdullah M, Makmun D, Manan C, Daldiyono, Rani AR, Krisnuhoni E. A 17 Year Man with Colitis Tuberculosis and Fistula Perianal. Indones J Gastroenterol Hepatol Dig Endosc. 2008;9(3):103-6.
- Chatzicostas C, Koutroubakis IE, Tzardi M, Roussomoustakaki M, Panagiotis P, Kouroumalis EA. Colonic Tuberculosis Mimicking Penyakit Crohn's Case Report. MNC Gastroenterol. 2002;2(10):1-4.
- Kirsch R PM. role of colonic biopsy in distinguishing between Crohn's disease and intestinal tuberculosis. jclinpath. 2006;59:840-4.
- Jin XJ KJ, Kim L, Choi SJ, Park IS, Han JY et al. Histopathology and TB-PCR kit analysis in differentiating the diagnosis of intestinal tuberculosis and Crohn's disease. Worls J Gastroenterol. 2010;16(20):2496-503.

28. Kohli R PR, Kaushik R, Kundu R, Mohan H. Relative value of immunohistochemistry in detection of mycobacterial antigen in suspected cases of tuberculosis in tissue sections. *Indian J Pathol Microbiol.* 2014;57(4):574-8.
29. Kokuto H SY, Yoshimatsu , Mizuno K, Yi L, Mitarai S. Detection of mycobacterium tuberculosis (MTB) in fecal specimens from adult doagnosed with pulmonary tuberculosis using the Xpert MTB/ Rifampicin test. *Open Forum Infect Dis.* 20152(2):1-6.
30. Larsson G ST, Ramasubramanian R et al. Faecal calprotectin level differetiate intestinal from pulmonary tuberculosis:An observational study from Southern India. *United European Gastroenterol J.* 2014;2(5):397-405.
31. Larsson G SK, Ramasubramanian R, Thayumanavan, Balakumaran, Cvancarova et al. A risk matrix model for the prediction of intestinal Tuberculosis and differentiation from Crohn's disease. *Austin J Gastroenterol.* 2015;2(5):1-5.
32. Chen W FJ, Luo W, Peng P, Su SB. Effectiveness of interferon-gamma release assay for differentiating intestinal tuberculosis from Crohn's disease:A meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2013;19(44):8133-40.
33. United European Gastroenterology [Internet]. Kim HI LW, Joo YE, Choi SK, Rew JS. London: UEG. [cited 2016 Feb 13]. Available from: <https://www.ueg.eu/education/document/the-value-of-quantiferon-tb-gold-test-in-the-differential-diagnosis-of-intestinal-tuberculosis/88648/>.
34. Ihama Y HA, Hibiya K, Kihimoto K, nakamoto M, Hirata T etal. Dagnosis of intestinal tuberculisis using a monoclonal antibidy to mycobacterium tuberculosis. *World J Gastroenterol.* 2012;18(47):6974-80.
35. Rosado E, Penha D, Paixao P, Costa A. Abdominal Tuberculosis-Imaging Findings [Internet]. European Congress of Radiology (ECR) 2013; 2013 March 07 - 11; Vienna, Austria. Available from: http://repositorio.hff.min-saude.pt/bitstream/10400.10/994/1/ECR2013_TB%20abd.pdf
36. Makharia GK, Srivastava S, Das P, et al. Clinical, Endoscopic and Histological Differentiation between Penyakit Crohn'sand Intestinal Tuberculosis. *Am J Gastroenterol Clin.* 2010;105(3):642-51.
37. Lee MJ CF, John L, Davidson RN. Diagnosis and treatment strategies of tuberculosis intestinal perforations:A case series. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2012;24(5):594-9. 7-55.
38. JY Lee. Diagnosis and treatment of extrapulmonary Tuberculosis. *Tuberc Respir Dis (Seoul).* 2015;78(2):4