

9-30-2017

Diagnosis and Treatment of Celiac Disease

Harini Oktadiana

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

Murdani Abdullah

Divisi Gastroenterologi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/Rumah Sakit dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta, murdani08@yahoo.com

Kaka Renaldi

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

Follow this and additional works at: <https://scholarhub.ui.ac.id/jpdi>



Part of the [Internal Medicine Commons](#)

Recommended Citation

Oktadiana, Harini; Abdullah, Murdani; and Renaldi, Kaka (2017) "Diagnosis and Treatment of Celiac Disease," *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*: Vol. 4: Iss. 3, Article 9.

DOI: 10.7454/jpdi.v4i3.131

Available at: <https://scholarhub.ui.ac.id/jpdi/vol4/iss3/9>

This Literature Review is brought to you for free and open access by UI Scholars Hub. It has been accepted for inclusion in Jurnal Penyakit Dalam Indonesia by an authorized editor of UI Scholars Hub.

Diagnosis dan Tata Laksana Penyakit *Celiac*

Diagnosis and Treatment of Celiac Disease

Harini Oktadiana¹, Murdani Abdullah², Kaka Renaldi², Nury Dyah³

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

³Departemen Patologi Klinik, 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@yahoo.com

ABSTRAK

Penyakit *celiac* merupakan penyakit enteropati proksimal terkait sistem imun yang bersifat reversibel, terjadi karena interaksi antara diet yang mengandung gluten dengan sistem imun di usus. Penyakit *celiac* memiliki manifestasi klinis yang beragam dan dapat terjadi pada usia berapapun. Jumlah penderita baru yang didiagnosis penyakit *celiac* meningkat karena meningkatnya kesadaran dan berkembangnya alat diagnosis yang lebih baik. Standar diagnosis penyakit *celiac* adalah berdasarkan uji serologi positif dan pemeriksaan histopatologi dari biopsi duodenum. Tata laksana penyakit *celiac* dengan diet bebas gluten akan memperbaiki gejala, kualitas kehidupan, mengurangi risiko keganasan dan komplikasi lainnya. Strategi pengobatan penyakit *celiac* dengan terapi non diet saat ini masih terus dikembangkan.

Kata Kunci: *diagnosis, penyakit celiac, tata laksana*

ABSTRACT

Celiac disease is a reversible, proximal immune enteropathy resulting from the interaction of dietary gluten with the intestinal immune system. Celiac disease can produce varied manifestations and may develop at any age. New cases have increased substantially, due to increase awareness and better diagnostic tools. Standard diagnosis of celiac disease is based on positive serologic tests and histopathologic examination of duodenal biopsies. Treatment of celiac disease with free gluten diet will improve symptoms, quality of life, reduce risk of malignancy and complication. Nowadays, treatment strategy of celiac disease with non-dietary therapies is still underdevelopment.

Keywords: *celiac disease, diagnosis, treatment*

PENDAHULUAN

Penyakit *celiac* merupakan penyakit enteropati proksimal terkait sistem imun yang bersifat reversibel. Penyakit ini terjadi karena interaksi antara diet yang mengandung gluten dengan sistem imun di usus.¹ Prevalensi penyakit *celiac* di dunia terutama di negara barat diperkirakan sekitar 0,5-1%.^{2,3} Namun demikian, penyakit ini jarang ditemukan di negara dengan konsumsi gluten rendah, seperti Indonesia, Korea, Filipina, dan pulau-pulau kecil di Pasifik.^{4,5}

Penyakit *celiac* memiliki manifestasi klinis yang beragam dan dapat terjadi pada berbagai usia.⁶ Manifestasi klinis penyakit *celiac* meliputi gejala saluran cerna, gejala di luar saluran cerna, atau tanpa gejala. Gejala klasik yang berhubungan dengan saluran cerna di antaranya yaitu diare, steatorea, dan penurunan berat

badan karena malabsorpsi. Sekitar 50% pasien penyakit *celiac* menunjukkan gejala di luar saluran cerna atau gejala atipikal seperti anemia, osteoporosis, dermatitis herpetiformis, gejala neurologi, dan hipoplasia enamel gigi.⁷

Pada penyakit *celiac* yang menunjukkan gejala, terapi dengan diet bebas gluten akan memperbaiki gejala secara signifikan, serta memperbaiki abnormalitas biokimia dan kualitas kehidupan. Pengobatan jangka panjang akan mengurangi risiko keganasan dan komplikasi lainnya. Pada penyakit *celiac* tanpa gejala, mempertahankan diet bebas gluten merupakan hal yang penting. Beberapa studi menganjurkan bahwa pasien yang terdeteksi menderita penyakit *celiac* saat skrining dan asimtomatik dapat memperbaiki kualitas kehidupannya dalam jangka panjang dengan diet bebas gluten. Sedangkan, pada pasien

penyakit *celiac* yang dalam jangka panjang tidak diterapi, diketahui meningkatkan risiko komplikasi keganasan dan mortalitas.^{5,8}

Pengetahuan mengenai penyakit *celiac* perlu dipahami oleh para klinisi. Pada artikel ini, akan dijelaskan mengenai konsep patofisiologi terbaru, diagnosis, dan tata laksana penyakit *celiac*.

EPIDEMIOLOGI

Prevalensi penyakit *celiac* secara signifikan meningkat dalam 20 tahun terakhir. Hal ini terutama disebabkan oleh membaiknya alat diagnosis dan skrining terhadap individu yang memiliki risiko.⁵ Prevalensi penyakit *celiac* di Amerika Serikat dan Eropa sekitar 1%, sedangkan di negara Eropa Utara kira-kira sebesar 1,5%. Prevalensi tertinggi penyakit *celiac* di dunia yaitu 5,6%, ditemukan pada penduduk Afrika terutama yang tinggal di Sahara Barat. Penyebab tingginya frekuensi penyakit *celiac* pada populasi tersebut masih belum dapat dijelaskan, namun diduga berhubungan dengan perubahan pola diet dan faktor genetik. Di banyak negara berkembang, frekuensi penyakit *celiac* cenderung meningkat di masa depan karena kecenderungan mengadopsi pola diet yang tinggi gluten.^{4,5}

Rasio penyakit *celiac* antara perempuan dan laki-laki dilaporkan bervariasi antara 1:3 sampai dengan 1,5:1. Penyakit *celiac* umumnya ditemukan anak dengan gejala berat berupa diare kronik, distensi abdomen dan gagal tumbuh. Namun pada beberapa pasien gejala baru muncul pada usia dewasa atau lanjut, ketika gejala hanya berupa fatiq, diare, dan penurunan berat badan akibat malabsorpsi, dan gejala neurologis.⁷

Penyakit *celiac* berhubungan dengan *Human Leukocyte Antigen* (HLA)-DQ2 dan HLA-DQ8. HLA-DQ2 ditemukan pada hampir >95% pasien dengan penyakit *celiac* di Eropa utara, sedangkan sisanya pembawa HLA-DQ8.⁵ Prevalensi penyakit *celiac* yang tinggi di Argentina berhubungan dengan HLA-DQ8 >20% pada populasi lokal. Australia dan New Zealand adalah dua negara yang memiliki proporsi penduduk yang tinggi dengan latar belakang Kaukasia, dengan prevalensi HLA-DQ2 yang tinggi dan mengonsumsi gandum per kapita >150 kg dan 75-150 kg per penduduk setiap tahunnya.⁴ Indonesia adalah negara dengan prevalensi HLA-DQ2 kurang dari 5%, sehingga diperkirakan penyakit *celiac* akan jarang ditemukan.⁷

PATOGENESIS

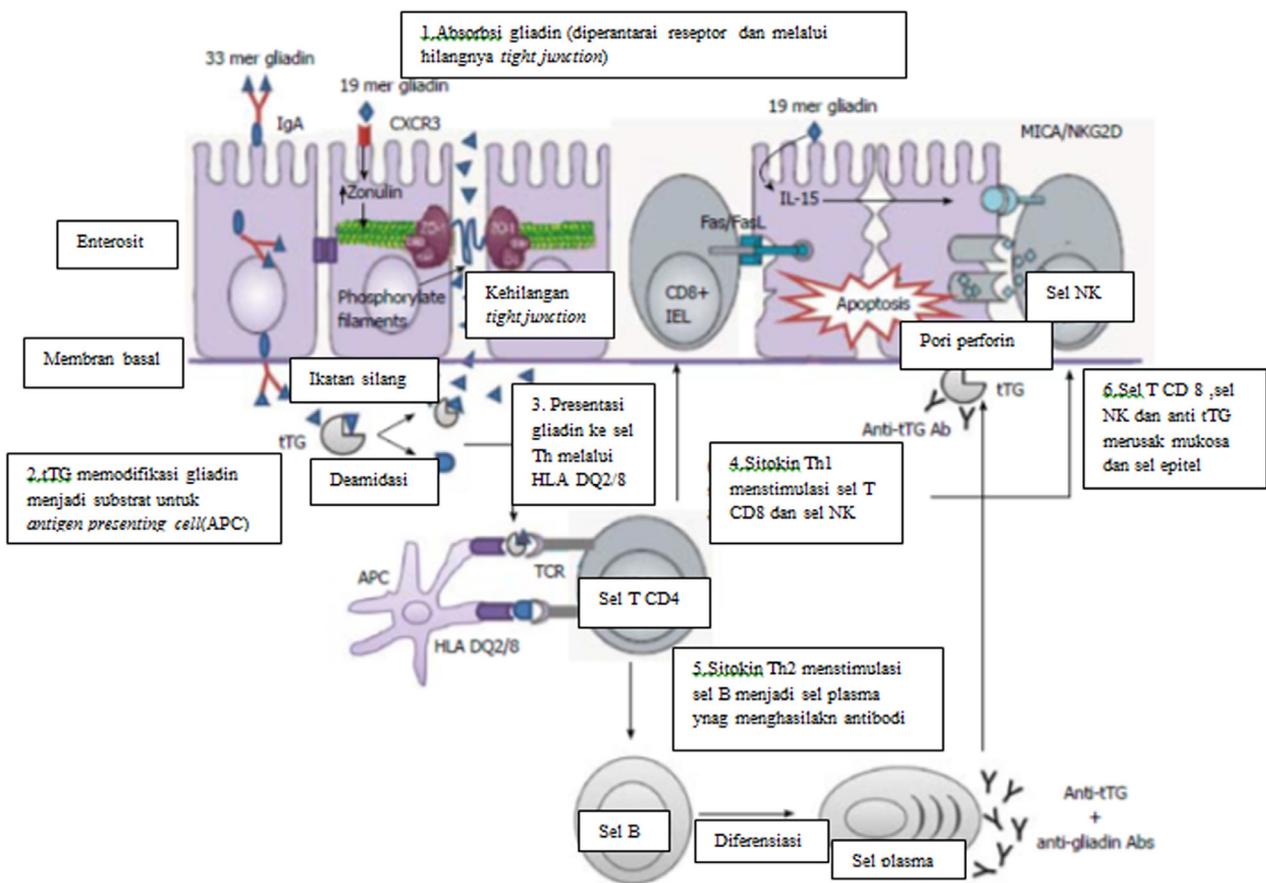
Penyakit *celiac* merupakan kelainan inflamasi dengan gambaran autoimun yang memengaruhi individu yang memiliki predisposisi genetik. Penyakit ini dipicu

oleh makanan yang mengandung gluten dan protein lainnya yang ditemukan pada *barley* dan gandum hitam. Interaksi antara faktor genetik dan lingkungan menyebabkan hilangnya toleransi terhadap gluten dan berkembangnya lesi di usus halus. Hal tersebut ditandai dengan meningkatnya jumlah limfosit pada epitel dan lamina propria, hilangnya vilus usus halus, destruksi sel epitel, *remodelling* mukosa, dan munculnya autoantibodi terhadap enzim *tissue transglutaminase type 2* (tTG2).⁸

Lesi pada usus halus yang mengalami inflamasi akan membaik jika dilakukan diet bebas gluten. Pasien yang memiliki penyakit *celiac* juga ditemukan memiliki perubahan lainnya yang memengaruhi proses pencernaan pada lumen usus halus. Perubahan tersebut terjadi melalui aksi langsung peptida gluten pada epitel dan protein transport gluten yang melintasi epitel menuju lamina propria di mukosa.⁹

Respons imun yang tidak tepat terhadap protein gluten ditemukan pada penyakit *celiac* yang melibatkan sistem imun alamiah dan adaptif. Elemen kunci pada patogenesis penyakit *celiac* adalah aktivasi sel T CD4 pada lamina propria yang ada di mukosa setelah pengenalan terhadap ikatan antara *TG2-deamidated gluten peptides* dengan molekul *major histocompatibility complex class II* (MHC-II) yang disebut HLA-II pada manusia. Kerja TG2 meliputi transformasi beberapa residu glutamin menjadi asam glutamat, menyebabkan pajanan muatan negatif dan meningkatnya afinitas antara molekul HLA-DQ2 dan atau HLA-DQ8 dengan fragmen peptida yang resisten terhadap enzim pencernaan yang bersifat proteolitik. Aktivasi sel T CD4 memicu respons sitokin T *helper* (Th)-1 pro inflamasi yang didominasi interferon (IFN)- γ , sitokin lainnya seperti *tumor necrosis factor* (TNF)- α , interleukin (IL)-18, dan IL-21. Berdasarkan hal tersebut, lesi yang terjadi di mukosa proksimal usus halus dapat menyebabkan malabsorpsi dan menurunnya ambilan nutrisi. Manifestasi klinik bervariasi, tergantung derajat atrofi mukosa.⁹

Aktivasi respons sel T CD4 spesifik terhadap gluten (sistem imun adaptif) tidak cukup kuat untuk memicu lesi mukosa yang khas untuk penyakit *celiac*. Beberapa peptida gluten seperti α -gliadin p31-43 dan p31-49 menginduksi perubahan sistem imun alamiah melalui aksi langsung pada epitel. Hal ini terjadi melalui peningkatan ekspresi IL-15, *cyclooxygenase* (COX)-2, CD25, CD83 yang merupakan penanda aktivasi sel mononuklear di lamina propria. Pada saat yang bersamaan, sel epitel meningkatkan ekspresi dari ligan MIC dan HLA-E. Kerusakan epitel menyebabkan terjadinya peningkatan permeabilitas usus halus yang selanjutnya menyebabkan terjadinya malabsorpsi.^{9,10}



Gambar 1 Mekanisme kerusakan mukosa pada penyakit *celiac*⁷

MANIFESTASI KLINIS

Manifestasi klinis penyakit *celiac* meliputi gejala klasik, gejala non klasik, atau asimtomatik. Gejala klasik meliputi gejala dan tanda malabsorpsi berupa diare, steatorea, penurunan berat badan, dan gagal tumbuh. Gejala non klasik meliputi gejala saluran cerna dan atau gejala ekstraintestinal. Penyakit *celiac* memiliki banyak manifestasi, sehingga manifestasi kliniknya penting untuk diwaspadai. Kewaspadaan yang lebih besar akan meningkatkan jumlah pasien yang didiagnosis, terutama pada gejala yang tidak klasik atau asimtomatik.^{2,11}

Manifestasi Saluran Cerna

Manifestasi klasik penyakit *celiac* sering ditemukan pada anak-anak, terutama gejala saluran cerna dengan malabsorpsi (diare kronik, nyeri perut, distensi, dan gagal tumbuh atau penurunan berat badan). Selain itu, beberapa pasien juga mengeluhkan adanya konstipasi. Pada remaja dan dewasa, manifestasi penyakit *celiac* sering menyerupai sindrom kolon iritabel.^{2,12}

Manifestasi Ekstraintestinal

Penyakit *celiac* memiliki banyak manifestasi ekstra intestinal, meliputi pubertas terlambat dan perawakan pendek. Fatig dan anemia defisiensi besi juga sering ditemukan. Selain itu, dermatitis herpetiformis juga dapat ditemukan yang ditandai dengan lesi yang simetris dan ruam yang gatal yang sering tidak disadari. Ulkus aftosa di mulut yang sering dan hipoplasia enamel gigi dapat terjadi, sama halnya dengan densitas tulang yang rendah dan osteoporosis.²

Hepatitis *celiac* terjadi pada 9% pasien yang dievaluasi karena peningkatan transaminase kriptogenik. Pasien tersebut diketahui sembuh setelah 6-12 bulan diterapi dengan diet bebas gluten. Namun demikian, pasien juga dapat mengalami fibromialgia atau artralgia, yang tidak selalu respons dengan diet bebas gluten.²

Orang dewasa muda yang terkena penyakit *celiac* diketahui meningkatkan risiko aterosklerosis dini. Sebagai tambahan, komplikasi mikrovaskuler dapat mempercepat terjadinya diabetes melitus tipe 1. Terdapat laporan adanya kardiomiopati dan karditis pada pasien dengan

penyakit *celiac*, tetapi belum ada bukti yang kuat mengenai hubungan keduanya. Infertilitas dan keguguran telah dilaporkan menjadi komplikasi pada penyakit *celiac* yang tidak diterapi dan metaanalisis terbaru mendukung hubungan keduanya. Meskipun demikian, laporan lainnya menemukan bahwa wanita dengan penyakit *celiac* tidak memiliki masalah dengan kesuburannya jika dibandingkan dengan populasi umum.²

Neuropati perifer, kejang, ataksia, dan gangguan fungsi kognitif sering ditemukan pada pasien dewasa dengan penyakit *celiac*.^{2,6} Neuropati perifer dapat mengawali diagnosis penyakit *celiac* dan dilaporkan terjadi pada 39% pasien. Kejang, sakit kepala, gangguan belajar, perkembangan terhambat, hipotonia dan gangguan pemusatan perhatian, serta hiperaktivitas juga sering ditemukan pada anak-anak dengan penyakit *celiac* dibandingkan dengan kontrol. Pada pasien dewasa, ditemukan bahwa sebanyak sepertiga di antaranya memiliki riwayat kelainan psikiatri, seperti depresi atau perubahan personal dan yang lebih jarang yaitu psikosis.^{2,13}

Defisiensi Nutrisi

Pasien dengan penyakit *celiac* sering mengalami defisiensi nutrisi terutama zat besi, vitamin D, asam folat, vitamin B12, vitamin B6, dan zinc. Defisiensi besi telah dilaporkan terjadi pada hampir 50% pasien dewasa yang baru didiagnosis. Diet bebas gluten akan menyebabkan pemulihan anemia defisiensi besi dalam waktu 6-12 bulan, yang mana defisiensi zinc akan mengalami perbaikan dalam hitungan minggu. Beberapa pasien dengan defisiensi asam folat dan vitamin B12 akan mengalami anemia makrositik yang akan sulit dideteksi pada pasien yang juga mengalami anemia defisiensi besi. Kelainan neurologi telah dilaporkan yang berhubungan dengan malabsorpsi dari vitamin B12, asam folat, tembaga, dan vitamin D.^{2,6,11}

Kelainan Autoimun dan Kondisi Terkait Lainnya

Penyakit tiroid autoimun dan diabetes melitus tipe 1 merupakan penyakit yang paling banyak terjadi bersama dengan penyakit *celiac*. Dilaporkan bahwa penyakit *celiac* ditemukan pada 10% pasien diabetes melitus dan 7% pasien penyakit tiroid autoimun. Pasien dengan penyakit *celiac* memiliki risiko 2,4 kali lebih tinggi mengalami diabetes melitus tipe 1 sebelum mencapai usia 20 tahun. Sementara itu, hipotiroid autoimun ditemukan empat kali lebih sering pada pasien dengan penyakit *celiac* dibandingkan tanpa penyakit *celiac*.^{2,11}

Penyakit *celiac*, diabetes melitus tipe 1, dan penyakit tiroid autoimun berhubungan dengan alel HLA yang

berisiko, yaitu HLA-DQ2 dan atau DQ8. Selain itu, dapat pula berkaitan dengan sindrom Sjogren, penyakit Addison, kelainan paratiroid, dan defisiensi hormon pertumbuhan. Penyakit *celiac* juga memiliki prevalensi yang lebih tinggi di antara pasien dengan hepatitis autoimun atau sirosis bilier primer.¹⁴ Perbedaan yang jelas antara anak-anak dan dewasa adalah manifestasi klinis dari penyakit saat didiagnosis. Berbagai studi telah menunjukkan bahwa manifestasi klasik berupa malabsorpsi sering ditemukan pada anak-anak, sedangkan gejala klasik terjadi kurang dari 25% pada dewasa.¹⁵

Tabel 1. Perbedaan manifestasi klinis penyakit *celiac* berdasarkan usia¹⁵

Anak-anak <2 tahun	Anak-anak >2 tahun	Dewasa
Diare	Diare	Dispepsia/sindrom kolon iritabel
Malnutrisi	Defisiensi besi	Defisiensi besi
Kembung	Nyeri perut	Konstipasi
Muntah	Dispepsia	Osteoporosis
Iritabel	Pertumbuhan terlambat	Artritis
Atrofi otot	Sakit kepala	Peningkatan transaminase
Anemia	Pubertas terlambat	Manifestasi ekstraintestinal

DIAGNOSIS

Terdapat beberapa pemeriksaan penunjang yang dapat dilakukan untuk menegakkan diagnosis penyakit *celiac*. Selama dilakukan pemeriksaan tersebut, pasien harus menjalani diet yang mengandung gluten.¹⁶

Uji Serologi

Beberapa uji serologi dapat digunakan sebagai uji awal pada pasien dengan kecurigaan penyakit *celiac*. Karena sensitivitas dan spesifisitasnya yang rendah, pemeriksaan antibodi antigliadin tidak lagi direkomendasikan sebagai uji awal. Sementara itu, uji *endomysial antibody* (EMA) yang memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang lebih tinggi harganya lebih mahal. Pemeriksaan *tissue transglutaminase* (tTG) juga memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang lebih tinggi.²

Pemeriksaan IgA tTG saat ini merupakan pilihan uji serologi untuk diagnosis dan monitor penyakit *celiac*. Sementara itu, pada pasien dengan defisiensi IgA, telah ditemukan uji yang terbaru berupa pemeriksaan antibodi *deaminated gliadin peptide* (DGP). Pemeriksaan tersebut ditemukan 10-15 kali lebih sering pada pasien dengan penyakit *celiac* jika dibandingkan populasi umum.^{2,6}

Pada penyakit *celiac* sering ditemukan defisiensi IgA. Dengan demikian, pada pasien yang memiliki risiko tinggi penyakit *celiac*, pengukuran kadar IgA harus dipertimbangkan. Lebih lanjut, pengukuran ini penting apabila pemeriksaan uji serologi untuk penyakit *celiac*

yang berbasis IgA menunjukkan hasil negatif. Pengukuran kadar total IgA pada saat awal pemeriksaan dilakukan untuk menentukan kecukupan kadar IgA. Apabila kadar IgA rendah, langkah selanjutnya adalah pemeriksaan uji serologi berbasis IgG. Pemeriksaan IgG DGP dan atau IgG tTG lebih dianjurkan pada kondisi tersebut. Jika pemeriksaan IgA tTG menunjukkan hasil negatif, harus dipikirkan adanya defisiensi IgA. Meskipun demikian, tidak semua pemeriksaan dapat mendeteksi hal tersebut dengan akurasi atau hasil negatif. Sementara itu, terdapat keterbatasan data terhadap sensitivitas masing-masing pemeriksaan untuk penyakit *celiac* pada defisiensi IgA yang diperkirakan sekitar 80-90% dan menjadi lebih tinggi jika uji tersebut dikombinasikan. Jika terdapat kecurigaan penyakit *celiac* yang tinggi, biopsi usus halus harus dilakukan meskipun uji serologi menunjukkan hasil negatif. Defisiensi IgA juga dapat ditemukan pada penyakit lain yang dapat menyebabkan atrofi vilus usus seperti giardiasis, pertumbuhan yang berlebihan dari bakteri di usus halus, atau pada kondisi imunodefisiensi.¹⁶

Terdapat bukti bahwa pemeriksaan tTG dan EMA kurang sensitif pada anak usia <2 tahun. Pada usia ini, sensitivitas *anti-gliadin antibody* (AGA) dan DGP lebih tinggi daripada tTG dan EMA. Secara umum, AGA memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang rendah dan tidak direkomendasikan untuk uji penapisan penyakit *celiac*. Meskipun uji DGP kurang baik jika dibandingkan uji tTG dan EMA, tetapi uji tersebut lebih superior dari AGA. Karena alasan tersebut, dianjurkan untuk mengkombinasikan uji tTG dan DGP untuk penapisan pada anak-anak.¹⁶

Tabel 2. Perbandingan uji serologi pada penyakit *celiac*¹⁷

Antigen	Jenis antibodi	Uji	Sensitivitas (%)	Spesifisitas (%)
Gliadin	IgA	ELISA	85 (57-100)	90 (47-94)
	IgG	ELISA	80 (42-100)	80 (50-94)
Endomysium	IgA	IFA	95 (96-100)	99 (97-100)
	IgG	IFA	80 (70-90)	97 (95-100)
Tissue transglutaminase	IgA	ELISA	98 (78-100)	98 (90-100)
	IgG	ELISA	70 (45-95)	95 (94-100)
Deamidated gliadin peptide	IgA	ELISA	88 (74-100)	90 (80-95)
	IgG	ELISA	80 (70-95)	98 (95-100)

Endoskopi

Pemeriksaan endoskopi diketahui kurang sensitif dan spesifik untuk mendeteksi penyakit *celiac*. Namun demikian, gambaran berikut pada endoskopi meningkatkan kecurigaan ke arah penyakit *celiac*, meliputi: 1) fisura di sepanjang lipatan dan pola mosaik dari mukosa; 2) lipatan yang semakin mendatar; 3) penurunan jumlah lipatan, ukuran dan atau hilangnya lipatan dengan insuflasi maksimum; 4) hilangnya vilus usus halus; dan 5) gambaran

granular dari bulbus duodenum. Apabila ditemukan gambaran tersebut, maka biopsi mukosa usus halus harus diambil. Biopsi melalui endoskopi harus tetap dilakukan meskipun gambaran tonjolan terlihat normal namun terdapat kecurigaan klinis. Sebab, banyak pasien dengan penyakit *celiac* memiliki tonjolan normal.⁵

Meskipun uji serologi merupakan uji yang sensitif, biopsi usus halus masih merupakan baku emas untuk diagnosis penyakit *celiac*. Pedoman *American College of Gastroenterology* menyatakan bahwa pemeriksaan serologi merupakan langkah awal untuk evaluasi penyakit *celiac*.¹⁵ Hasil pemeriksaan serologi yang positif dengan hasil biopsi yang tipikal untuk penyakit *celiac* seperti limfosit intraepitelial, hiperplasia kriptas, dan atrofi vilus sangat sugestif untuk penyakit *celiac*. Biopsi ulang saat diet bebas gluten tidak dibutuhkan untuk diagnosis definitif penyakit *celiac*, tetapi berguna untuk tindak lanjut. Untuk diagnosis penyakit *celiac*, dianjurkan untuk mengambil spesimen biopsi minimal empat sampai enam tempat dari duodenum, dengan dua sampel dari regio bulbus. Biopsi dari bulbus duodenum harus diinterpretasikan secara hati-hati, sebab kondisi lain dapat memiliki gambaran histologi yang sama dengan penyakit *celiac*.^{18,19}

Kapsul Endoskopi

Kapsul endoskopi merupakan metode alternatif untuk evaluasi penyakit *celiac* dan identifikasi komplikasi. Penanda penyakit *celiac* menjadi lebih akurat dengan menggunakan kapsul endoskopi jika dibandingkan dengan endoskopi konvensional. Kapsul endoskopi juga mampu untuk mengenali distribusi acak dari kerusakan dan penyebaran longitudinal ke mukosa. Keterbatasan utama dari pemeriksaan ini kurangnya kemampuan untuk melakukan biopsi. Saat ini, penggunaan kapsul endoskopi untuk diagnosis penyakit *celiac* terbatas untuk pasien yang menolak endoskopi saluran cerna atas dan untuk mengevaluasi pasien dengan penyakit non-responsif, yaitu investigasi komplikasi seperti jejunitis ulseratif atau neoplasia.^{2,19}

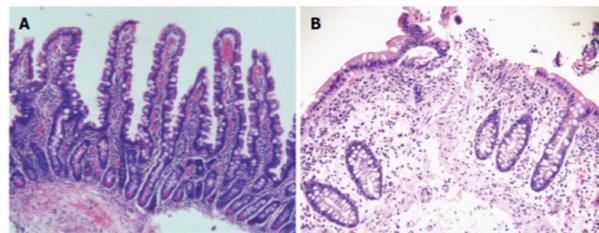
Biopsi Usus Halus dan Histopatologi

Kombinasi abnormalitas vilus yang terlihat dari biopsi usus halus dengan uji serologi yang positif merupakan kriteria standar diagnosis untuk penyakit *celiac*. Klasifikasi Marsh²⁰ yang dimodifikasi mengenai abnormalitas vilus saat ini telah digunakan untuk menilai derajat keparahan atrofi vilus dalam praktik klinik. Perubahan histologi yang terlihat pada penyakit *celiac* dianggap khas, namun bukan patognomonik. Sebab, perubahan tersebut dapat juga ditemukan pada kondisi lainnya seperti infeksi parasit,

kondisi imunodefisiensi, enteropati HIV, dan enteropati yang dipicu karena alergi obat seperti susu sapi.⁵

Penyakit *celiac* terutama mengenai mukosa proksimal usus halus dengan kerusakan yang menurun secara bertahap di distal usus halus. Namun demikian, pada beberapa kasus yang berat, lesi dapat meluas ke area yang lebih distal. Lesi di duodenum atau jejunum bagian atas bisa tidak lengkap sebagai akibat pengambilan sampel mukosa yang tidak cukup. Empat sampai enam sampel biopsi harus diambil dari bagian kedua duodenum dan dari bulbus duodenum. Biopsi harus diambil ketika pasien menjalani diet yang mengandung gluten minimal 3 gram gluten/hari selama dua minggu.⁵

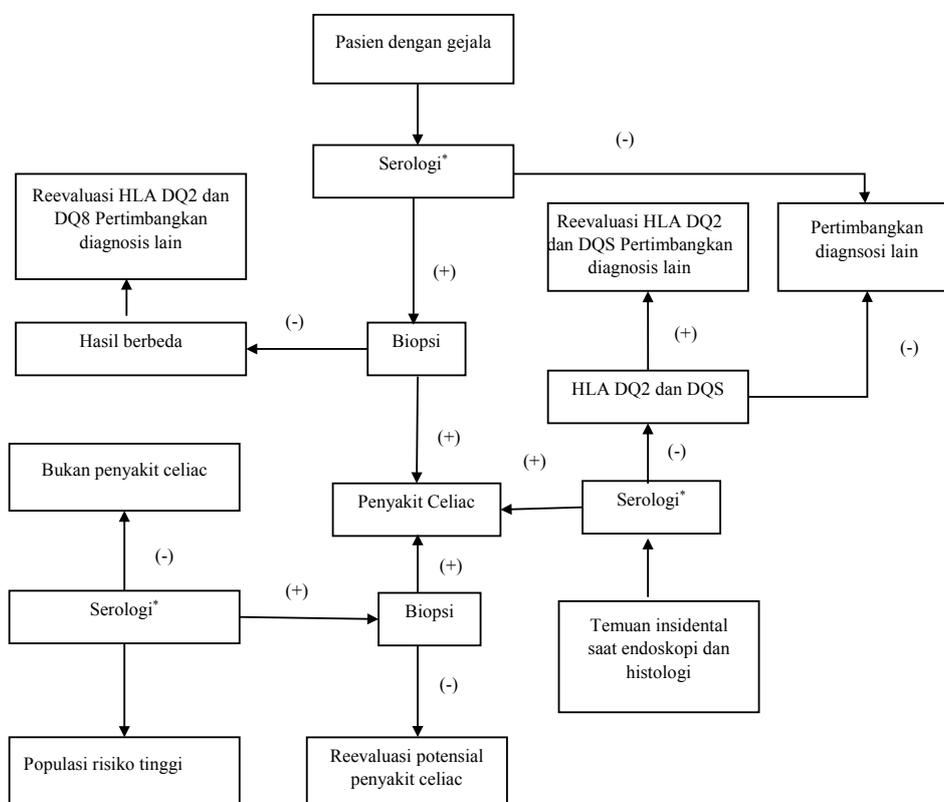
Diagnosis histologi yang negatif membutuhkan biopsi yang kedua pada pasien tertentu yang memiliki antibodi positif, seperti titer anti-tTG, anti DGP dan atau EMA yang tinggi.⁵ Di bawah mikroskop cahaya, terdapat beberapa karakteristik histologi yang khas untuk pasien dengan penyakit *celiac* yang menjalani diet mengandung gluten. Beberapa karakteristik tersebut, yaitu: 1) peningkatan densitas limfosit intraepitelial >25/100 sel epitel; 2) hiperplasia kriptas dengan penurunan rasio vilus/kriptas; 3) atrofi vilus; 3) infiltrasi sel mononuklear ke dalam lamina propria; dan 4) perubahan epitel, meliputi abnormalitas sel epitel.



Gambar 2. Gambaran histologi penyakit *celiac*.¹⁹ Mukosa normal, B. Penyakit *Celiac*

Tabel 3. Klasifikasi Marsh yang dimodifikasi dari kerusakan usus halus yang diinduksi gluten¹⁹

Stage	Keterangan
Stage 0	Preinfiltratif mukosa ; sampai 30 % dari pasien dengan dermatitis herpetiformis atau gluten ataksia yang memiliki spesimen biopsi usus halus mendekati normal
Stage 1	Peningkatan jumlah limfosit intraepitelial lebih dari 25-100 enterosit dengan rasio kriptas /vilus normal
Stage 2	Hiperplasia kriptas, sebagai tambahan karena peningkatan limfosit intraepitelial, terdapat peningkatan kedalaman kriptas tanpa pengurangan ketinggian vilus
Stage 3	Tidak adanya tonjolan vilus. Merupakan lesi klasik penyakit <i>celiac</i> . Ditemukan pada 40 % pasien dengan dermatitis herpetiformis. Meskipun ditandai dengan perubahan mukosa yang nyata, banyak pasien asimtomatik dan diklasifikasikan sebagai penyakit <i>celiac</i> subklinis. Lesi ini khas, tapi tidak patognomonik untuk penyakit <i>celiac</i> , dapat ditemukan pada giardiasis berat, alergi makanan pada anak-anak, sindrome post enteritis, penyakit <i>graft versus host</i> , iskemia kronik usus halus, <i>tropical sprue</i> dan defisiensi imunoglobulin



Gambar 3. Algoritme diagnosis penyakit *celiac*²

*Penanda serologi: IgA anti-tTG, Endomysial antibody (IgA), IgG anti-DGP, IgA anti-DGP, IgG anti-tTG

Studi yang dilakukan oleh Marsh²⁰ memungkinkan untuk menginterpretasikan rentang kerusakan mukosa yang luas yang diinduksi oleh gluten. Klasifikasi Marsh yang dimodifikasi saat ini digunakan secara luas dalam praktek klinik.^{5,19}

Tes Genetik

HLA-DQ2 (95%) atau HLA-DQ8 (5%) ditemukan pada hampir sebagian besar penderita penyakit *celiac*. Hasil negatif dari kedua pemeriksaan tersebut menyingkirkan diagnosis penyakit *celiac* (nilai prediksi negatif >99%). Meskipun demikian, nilai prediksi positif dari pemeriksaan genotipe HLA sangat rendah yaitu sekitar 12%. Hal tersebut terjadi karena sebagian besar individu tanpa penyakit *celiac* memiliki gen HLA-DQ2 atau HLA-DQ8. Prevalensi HLA-DQ2 pada populasi umum bervariasi antara 0-40%, sedangkan HLA-DQ8 bervariasi antara 0-20%. Pemeriksaan genotip HLA berguna pada pasien dengan kecurigaan menderita penyakit *celiac* tetapi gagal respons dengan diet bebas gluten. Hasil uji yang negatif mengindikasikan bahwa pasien tersebut tidak menderita penyakit *celiac*. Sebanyak <1% pasien dengan penyakit *celiac* menunjukkan hasil negatif dari HLA-DQ2 dan HLA-DQ8, sehingga klinisi dapat mencari kemungkinan diagnosis lainnya.¹⁶

Pemeriksaan HLA juga digunakan untuk pasien yang sembuh dengan diet bebas gluten dan tidak pernah menjalani pemeriksaan yang tepat untuk penyakit *celiac* sebelum menjalani diet bebas gluten. Pemeriksaan ini juga berperan untuk identifikasi individu yang secara genetik tidak berisiko menderita penyakit *celiac*. Selain itu, pada pasien yang tidak membutuhkan evaluasi penyakit *celiac* lebih lanjut karena memiliki gejala dan saudara dengan penyakit *celiac*, pemeriksaan ini juga dibutuhkan.^{5,16,21}

PENATALAKSANAAN

Diet bebas gluten merupakan terapi efektif untuk pengobatan penyakit *celiac*. Sebab, sampai saat ini belum ada pengobatan yang tepat dan aman untuk mencegah kerusakan mukosa karena pajanan terhadap gluten. Sumber utama gluten dari diet adalah gandum, *barley*, dan gandum hitam. Meskipun istilah bebas gluten mengacu eliminasi komplis semua sumber yang mengandung gluten, pada kenyataannya tidak mungkin dilakukan karena adanya kontaminasi makanan dengan sejumlah kecil dari gluten. Oleh karena itu, istilah bebas gluten mengindikasikan diet yang mengandung gluten dengan kadar terendah yang tidak berbahaya.²

Kadar gluten yang tepat dan tidak menimbulkan bahaya belum diketahui. Namun demikian, tinjauan terbaru menganjurkan <10 mg per hari jarang

menyebabkan kerusakan pada sebagian besar pasien. Sementara itu, *International Codex Alimentarius* mendefinisikan diet bebas gluten adalah <20 ppm. Diet bebas gluten akan menghasilkan resolusi gejala dan perbaikan kerusakan mukosa dalam beberapa waktu pada sebagian besar penyakit *celiac*. Kegagalan untuk mematuhi diet bebas gluten dinilai berdampak terhadap kesehatan dan meningkatkan mortalitas. Telah dilaporkan bahwa terdapat peningkatan risiko keganasan, seperti adenokarsinoma usus halus, kanker esofagus, serta limfoma non Hodgkin sel B dan sel T pada pasien dengan penyakit *celiac*.^{2,7,16,21}

Bukti ilmiah terbaru menyatakan bahwa risiko mortalitas dan keganasan berkurang pada mereka yang patuh terhadap diet. Terdapat bukti bahwa diet bebas gluten memperbaiki parameter nutrisi pada penderita penyakit *celiac* dewasa dan anak yang simptomatik. Hal tersebut meliputi peningkatan berat badan, indeks massa tubuh, dan mineralisasi tulang. Sementara itu, penyakit *celiac* yang tidak diobati diketahui berhubungan dengan meningkatnya prevalensi densitas tulang yang rendah dan risiko fraktur. Pengobatan penyakit *celiac* dengan diet bebas gluten dapat memperbaiki densitas tulang pada dewasa dan anak-anak.^{2,16,21}

Perempuan yang memiliki penyakit *celiac* memiliki risiko yang tinggi untuk terjadinya infertilitas, aborsi spontan, kelahiran prematur, dan melahirkan bayi dengan berat lahir rendah. Pengobatan perempuan yang menderita penyakit *celiac* dengan diet bebas gluten menurunkan risiko tersebut pada populasi secara umum. Konsumsi oat diketahui memperbaiki diet yang mengandung nutrisi pada diet bebas gluten dengan meningkatkan asupan serat, vitamin B, magnesium, dan besi.^{2,16,21}

Meskipun pada masa lalu terdapat kekhawatiran bahwa oat dapat menyebabkan kerusakan mukosa usus halus pada penyakit *celiac*. Bukti ilmiah terbaru menyatakan bahwa oat yang murni dan tidak terkontaminasi gluten dapat dikonsumsi secara aman oleh hampir sebagian besar pasien dengan penyakit *celiac*. Meskipun demikian, tetap harus hati-hati untuk memberikan oat pada diet pasien penyakit *celiac* karena terdapat kecenderungan yang tinggi oat komersial terkontaminasi dengan gluten dari sereal lainnya. Terdapat juga bukti bahwa sebagian kecil pasien penyakit *celiac* dapat mengalami intoleransi terhadap oat murni dan dapat mengalami respons imunologi terhadap oat. Meskipun oat murni diberikan pada diet pasien penyakit *celiac*, juga harus hati-hati untuk tindak lanjut dan monitor tanda relaps baik secara klinik dan serologi.^{16,21}

Meskipun diet bebas gluten tidak praktis dan menghindari gluten secara ketat merupakan hal yang sulit, namun terdapat bukti bahwa kepatuhan terhadap diet bebas gluten akan membaik pada tingkat pengetahuan yang baik tentang penyakit *celiac* dan diet. Oleh karena itu, diperlukan kerjasama dengan dietisien yang sudah terlatih untuk mengevaluasi defisiensi nutrisi saat awal dan ke depan, serta mengedukasi bagaimana mempertahankan diet bebas gluten. Sebagai tambahan, pada konseling dan edukasi awal, pasien dapat dimonitor untuk kepatuhan terhadap diet. Pasien juga menjalani penilaian terhadap kemungkinan defisiensi nutrisi, asupan serat yang tidak adekuat, serta kelebihan berat badan yang berhubungan dengan kepatuhan terhadap diet bebas gluten.^{2,16}

Terdapat bukti bahwa pasien penyakit *celiac* yang tidak diterapi lebih sering mengalami defisiensi sejumlah mikronutrien dibandingkan dengan mereka yang tidak mengalami penyakit *celiac*. Defisiensi mikronutrien yang diidentifikasi meliputi besi, asam folat, vitamin B12, dan vitamin B6. Densitas tulang yang rendah pada pasien penyakit *celiac* yang tidak diterapi juga diduga berhubungan dengan defisiensi vitamin D. Beberapa defisiensi mikronutrien tersebut dapat menetap setelah menjalani diet bebas gluten. Untuk mengevaluasi defisiensi mikronutrien, evaluasi diet oleh dietisien yang terlatih, baik pada saat awal diagnosis dan setelah menjalani diet bebas gluten dapat membantu untuk identifikasi defisiensi nutrisi.^{19,22}

Pemahaman mengenai patogenesis penyakit *celiac* terus berkembang, sehingga banyak target imunopatogenetik yang diteliti untuk alternatif terapi non-diet untuk penyakit *celiac*. Penelitian tersebut meliputi perkembangan zat untuk mendegradasi atau membantu pencernaan gluten pada diet, mencegah peptida gluten melewati sawar epitel, menghambat tTG yang menginduksi potensiasi peptida gliadin, atau memblokir ikatan gliadin terhadap HLA-DQ2. Strategi yang berdasarkan pada sistem imun meliputi pencegahan aktivasi sel T atau respons imun alamiah dan adaptif seperti yang diinduksi toleransi terhadap gluten. Banyak dari pilihan pengobatan tersebut sudah mencapai uji klinik, namun belum satu pun tersedia untuk penggunaan di praktik klinik.^{3,5,16,23}

PEMANTAUAN

Penyakit *celiac* merupakan kondisi inflamasi yang berlangsung terus-menerus yang menimbulkan efek terhadap berbagai sistem organ. Dengan demikian, pasien harus ditindak lanjut secara rutin. Tidak terdapat perbedaan dalam rekomendasi untuk monitor pasien yang simtomatik dan asimtomatik. Berdasarkan konsensus

para ahli, pasien harus dievaluasi untuk kondisi autoimun lainnya yang sering ditemukan bersamaan pada saat didiagnosis, seperti penyakit tiroid dan penyakit hati. Penting juga untuk menilai adanya defisiensi zinc, folat, dan zat lainnya berdasarkan gejala pasien.^{2,5}

Terdapat persetujuan bersama di antara beberapa panduan, bahwa pasien harus diperiksa minimal dua kali dalam satu tahun pertama setelah diagnosis untuk monitor gejala, kepatuhan diet, nutrisi, indeks massa tubuh, dan gambaran serologi. Meskipun untuk mendapatkan gambaran serologi yang normal membutuhkan banyak waktu, penurunan yang signifikan selama satu tahun pertama menunjukkan tanda adanya kepatuhan terhadap diet bebas gluten. Sementara itu, pasien yang tidak menunjukkan gambaran serologi yang mengalami perbaikan harus dievaluasi kembali terhadap pajanan gluten yang berkepanjangan. Selain itu, densitas tulang yang rendah merupakan manifestasi ekstraintestinal yang sering ditemukan dari penyakit *celiac*, sehingga evaluasi menggunakan densitometri direkomendasikan secara umum pada satu tahun pertama setelah diagnosis.^{16,21}

Salah satu aspek yang menjadi kontroversi dalam monitor penyakit *celiac* adalah peran dan waktu untuk mengulang analisis biopsi dengan endoskopi. Pengulangan analisis biopsi enam bulan sampai dengan dua tahun setelah diagnosis memungkinkan dokter untuk menilai respons pasien terhadap terapi dan kepatuhan diet bebas gluten, yaitu untuk pasien dengan sedikit penyembuhan mukosa. Meskipun demikian, tidak ada keraguan bahwa biopsi usus halus merupakan hal yang penting dalam evaluasi pasien dengan gejala yang persisten.^{2,5,16,21}

SIMPULAN

Penyakit *celiac* merupakan penyakit autoimun yang unik. Meskipun ditandai dengan karakteristik yang khas, mayoritas pasien masih sering tidak terdiagnosis. Dalam dekade terakhir, terjadi peningkatan pemahaman mengenai manifestasi penyakit *celiac* yang dapat muncul dalam setiap tahap kehidupan dan memiliki distribusi geografi yang beragam. Selain itu, pemahaman lebih lanjut mengenai patogenesis dan faktor genetik yang memengaruhi risiko telah menghasilkan perkembangan metode untuk diagnosis.

Tantangan ke depan dalam pelaksanaan penyakit *celiac* meliputi pengurangan hambatan pengobatan, yaitu dengan menyediakan akses yang mudah untuk makanan yang bebas gluten dengan harga yang murah. Tantangan lainnya yaitu pengembangan pendekatan non-diet untuk meningkatkan efektivitas pengobatan. Sementara itu, pencegahan penyakit melalui modifikasi faktor risiko saat anak-anak dan

penyembuhan melalui induksi imunotoleransi terhadap gluten merupakan tujuan jangka panjang.

DAFTAR PUSTAKA

1. Woodward J. Improving outcomes of refractory celiac disease – current and emerging treatment strategies. *Clin Exp Gastroenterol*. 2016;9:225-36.
2. Kelly CP, Bai JC, Liu E, Leffler DA. Advances in Diagnosis and Management of Celiac Disease. *Gastroenterology*. 2015;148(6):1175-86.
3. Plugis N, Khosla C. Therapeutic approaches for celiac disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2015;29(3):503-21.
4. Cummins AG, Thomson IC. Prevalence of celiac disease in the Asia-Pacific region. *J Gastroenterol Hepatol*. 2009;24(8):1347-51.
5. Bai JC, Ciacci C, Corazza G, Fried M, Olano C, Nejad MR, et al. Celiac disease. Milwaukee: World Gastroenterology Organisation Global Guidelines; 2016. p.1-35.
6. Pelkowsky TD, Viera AJ. Celiac disease: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician*. 2014;89(2):99-105.
7. Gujral N, Freeman HJ, Thomson AB. Celiac disease: Prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment. *World J Gastroenterol*. 2012;18(42):6036-59.
8. Steina J, Schuppenc D. Coeliac Disease—New pathophysiological findings and their implications for therapy. *Viszeralmedizin*. 2014;30(3):156-65.
9. Escudero-Hernandez C, Garrote JA, Arranz E. Pathogenesis of Celiac Disease. In: Arranz E, Fernández-Bañares F, Rosell CM, Rodrigo L, Peña AS, editors. *Advances in the Understanding of Gluten Related Pathology and the Evolution of Gluten-Free Foods*. Barcelona, Spain: OmniaScience; 2015. p.163-91.
10. Kupfer SS, Jabri B. Celiac disease pathophysiology. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2012;22(4):1-28.
11. Reilly NR, Green PH. Epidemiology and clinical presentations of celiac disease. *Semin Immunopathol*. 2012;34(4):473-8.
12. Cappello M, Morelle GC, Licata A. Elderly Onset Celiac Disease: A Narrative Review. *Clin Med Insights Gastroenterol*. 2016;9:41-9.
13. Mocan O, Dumitrasco L. The broad spectrum of celiac disease and gluten sensitive enteropathy. *Clujul Med*. 2016;89(3):335-42.
14. Freeman HJ. Endocrin manifestation in celiac disease. *World J Gastroenterol*. 2016;22(38):8472-9.
15. Tapia AR, Hill ID, Kelly CP, Calderwood AH, Murray JA. American College of Gastroenterology Clinical Guideline : Diagnosis and Management of Celiac disease. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(5):656-77.
16. Vivas S, Vaquero L, Martin L, Caminero A. Age-related differences in celiac disease: Specific characteristics of adult presentation. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2015;6(4):207-12.
17. Rashid M. Serologic testing in celiac disease. *Can Fam Physician*. 2016;62(1):38-43.
18. Castillo N, Theethira T, Leffler L. The present and the future in the diagnosis and management of celiac disease. *Gastroenterol Rep*. 2015; 3(1):3-11.
19. Ianiro G, Gasbarrini A, Cammarota G. Endoscopic tools for the diagnosis and evaluation of celiac disease. *World J Gastroenterol*. 2013;19(46):8562-70.
20. Marsh MN. Grains of truth: evolutionary changes in small intestinal mucosa in response to environmental antigen challenge. *Gut*. 1990;31(1):111-4.
21. Ludvigsson JF, Bai JC, Biagi F, Card TR, Ciacci C, Ciclitira PJ, et al. Diagnosis and management of adult coeliac disease: Guidelines from the British Society of Gastroenterology. *Gut*. 2014;63(8):1210-28.
22. Comino I, Moreno ML, Sousa C. Role of oats in celiac disease. *World J Gastroenterol*. 2015;21(41):11825-31.
23. Abenavoli L, Delibasic M, Peta V, Turkulov V, Lorenzo AD, Medistojanoska M. Nutritional profile of adult patients with celiac disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015;19(22):4285-92.