

Inflammatory Bowel Disease Pada Anak

Deny Salverra Yosy, Hasri Salwan

Departemen Ilmu Kesehatan Anak
Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya, RS Moh. Hoesin, Palembang

Abstrak

Inflammatory bowel disease (IBD) menunjukkan sekelompok gangguan yang ditandai oleh peradangan usus kronis dengan etiologi yang tidak diketahui. IBD meliputi penyakit Crohn (PC) dan kolitis ulseratif (KU). Definisi dari KU dan PC didasarkan pada lokasi dan karakteristik dari proses peradangan pada saluran cerna. IBD dapat terjadi pada semua usia tetapi jarang terjadi pada masa bayi. IBD merupakan hasil dari interaksi yang kompleks antara faktor lingkungan, genetik, dan kekebalan tubuh. KU dan PC berhubungan dengan manifestasi intra dan ekstraintestinal. Gejala umum dari KU adalah adanya diare dan perdarahan rektal. Gejala yang paling sering terjadi pada penyakit Crohn adalah nyeri perut. Diagnosis IBD didasarkan pada gejala klinis, endoskopi, radiologis dan histologis. Pengobatan IBD meliputi pemberian 5-aminosalicylates (5-ASA), kortikosteroid, antibiotik, immune modifier, metotreksat, terapi nutrisi, terapi probiotik, dan pembedahan. Hanya 1% dari pasien dengan PC paling tidak mengalami satu kali kekambuhan setelah diagnosis dan terapi awal. Terdapat risiko yang bermakna untuk berkembangnya kanker pada penyakit usus kronis, dan pasien yang menderita PC tampaknya memiliki risiko yang sama dengan yang menderita KU.

Kata Kunci: *inflammatory bowel disease, penyakit Crohn, kolitis ulseratif, kronis.*

Abstract

Inflammatory bowel disease (IBD) denotes a group of disorders characterized by chronic intestinal inflammation, the etiology of which is unknown. It includes Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC). The definitions of UC and CD are based on the location and characteristics of the inflammatory process within the gastrointestinal tract. IBD can manifest at any age but is rare in infancy. IBD results from a complex interaction of environmental, genetic, and immune factors. UC and CD are associated with both intestinal and extraintestinal manifestations. The most consistent feature of UC is the presence of diarrhea and rectal bleeding. The most common symptoms of Crohn's disease is abdominal pain. The diagnosis of IBD is based on clinical, endoscopic, radiologic, and histologic criteria. Treatment of IBD may involve the administration of 5-aminosalicylates (5-ASA), corticosteroids, antibiotics, immune modifying, methotrexate, nutrition therapy, probiotic therapy, and surgery. Only 1% of patients who have CD do not have at least one relapse after diagnosis and initial therapy. The risk of developing cancer in chronically diseased bowel is significant, and patients who have CD appear to be at similar risk as those who have UC.

Keywords: *inflammatory bowel disease, Crohn's disease, ulcerative colitis, chronic*

1. Pendahuluan

Inflammatory Bowel Disease (IBD) merupakan istilah umum yang digunakan untuk menggambarkan kelainan idiopatik yang berhubungan dengan peradangan pada gastrointestinal. IBD terdiri dari dua penyakit yaitu penyakit Crohn (PC) dan kolitis ulseratif (KU).^{1,2,3,4,5}

Istilah PC digunakan pertama kali oleh Dr. Crohn yang menemukan kelainan berupa peradangan pada saluran cerna mulai dari mulut sampai dengan rektum. Istilah KU digunakan untuk membedakan dengan PC. Kelainan pada KU hanya terbatas pada kolon, dimana terjadi peradangan dan terdapat ulkus hanya pada permukaan usus.^{2,3,6,7} IBD dapat ditemukan di seluruh dunia.

Penyakit ini terjadi pada semua umur, tapi sangat jarang terjadi pada anak di bawah umur 1 tahun.² Insiden IBD paling sering terjadi pada anak umur di atas 10 tahun.²

Insiden IBD di Indonesia sangat rendah dibandingkan dengan negara barat. Hal ini diduga selain disebabkan faktor imunologi, lingkungan dan genetik, juga mungkin karena sulitnya menegakkan diagnosis IBD yang memerlukan pemeriksaan penunjang radiologi, endoskopi, dan histologi yang di Indonesia masih jarang. Untuk itu, Tinjauan Pustaka ini bertujuan untuk menelaah IBD secara keseluruhan mulai dari batasan, etiologi, patofisiologi, manifestasi klinik, pemeriksaan penunjang, diagnosis banding, dan terapi untuk memudahkan dalam menegakkan diagnosis dan penanganan IBD.

2. Pembahasan

Patogenesis IBD

Patogenesis IBD diduga akibat adanya aktivasi yang berlebihan dari sistem imun mukosa usus yang menyebabkan inflamasi pada usus tanpa adanya penyebab yang jelas. Beberapa faktor lainnya diduga berpengaruh, yaitu faktor genetik dan lingkungan. Sistem imun pada penderita IBD bekerja secara abnormal dan berlangsung kronis yang menyebabkan inflamasi dan ulserasi saluran cerna.^{8,9,10,11,12}

Faktor Imunologis

Pada PC terjadi peningkatan IL-12 pada mukosa usus. Peningkatan ini merangsang peningkatan respon Th1 dan IFN- γ . IFN- γ , selanjutnya menyebabkan inflamasi yang tidak terkontrol. Hilangnya pengaturan terhadap kelebihan Th1 dan makrofag yang teraktivasi juga memicu aktivasi *matrix metalloproteinase*, melalui jalan IFN- γ (gamma interferon) dan TNF (Tumor Necrosis Factor)- α , yang menyebabkan kerusakan jaringan. Mekanisme lain untuk inflamasi yang tidak terkontrol ini adalah sel T pada PC resisten terhadap apoptosis normal.^{4,13}

Pada KU terjadi peningkatan ekspresi IL-5 yang merupakan sitokin Th2, tetapi tidak terjadi peningkatan IL-4 yang merupakan sitokin Th2 lainnya. Peranan Th2 mungkin membantu respon antibodi, sebab pada KU ada peningkatan IgG sel plasma yang diduga dimediasi oleh sel T.^{4,13}

Sitokin seperti IL-1, IL-6, dan IL-8 menimbulkan inflamasi dengan peningkatan vascular adhesion molecules yang menarik sel inflamasi, peningkatan produksi eikosanoid, menginduksi sintesis nitrat oksida, dan menginduksi produksi kolagen. Hal di atas memicu destruksi jaringan yang menimbulkan jaringan fibrosis. Sekresi elektrolit distimulasi oleh mediator-mediator ini, yang selanjutnya menyebabkan diare.^{4,13}

Autoantibodi yang ditemukan pada IBD menimbulkan dugaan bahwa IBD merupakan penyakit autoimun. Anti-saccharomices cerevisiae antibody (ASCA) dideteksi pada 50%-60% penderita dengan PC.¹⁴ Perinuclear anti neutrophil cytoplasmic antibody (pANCA) ditemukan pada sekitar 70% individu dengan KU sedangkan pada PC sekitar 6% dan dipercaya sebagai tanda disregulasi imunoregulator genetik.¹

Faktor Genetik

Hugot dkk. pada tahun 2001 berhasil mengidentifikasi lokus pada kromosom 16 yang dihubungkan dengan IBD pada tahun 1996. Dengan menggunakan cara yang berbeda mereka berhasil mengisolasi mutasi CARD15 (*caspase-activation recruitment domain*) pada gen NOD2 yang mempunyai hubungan bermakna dengan PC.¹³

Lingkungan

Faktor lingkungan yang diduga berpengaruh terhadap IBD adalah asap rokok, infeksi, appendektomi, obat-obatan, diet, dan stress.⁴

Asap Rokok

Asap rokok adalah satu faktor lingkungan yang berpengaruh berbeda terhadap kedua jenis IBD. Asap rokok mengurangi kejadian KU, tetapi meningkatkan kejadian PC.⁴

Appendektomi

Appendektomi mengurangi risiko terjadinya KU.⁴

Infeksi

M. paratuberculosis, *Pseudomonas* sp., dan *Listeria* sp. diduga sebagai penyebab terjadinya PC. *Bacillus* sp., *E. coli adhesif*, dan *Fusobacterium varium* diduga berperan terhadap terjadinya KU.⁴

Obat-obatan

Penggunaan obat antinflamasi nonsteroid berisiko tinggi terhadap kejadian IBD dan kekambuhan penderita IBD dalam remisi klinis.⁴

Diet dan Stres

Diet susu dan rendah serat serta stress diduga berpengaruh terhadap terjadinya IBD, walaupun mekanismenya belum diketahui dengan pasti.⁴

Gejala Klinis

Gejala klinis IBD bervariasi, tergantung jenis IBD dan berat ringannya penyakit, meliputi gejala gastrointestinal dan gejala ekstraintestinal.^{6,13,14,15}

Gejala Intestinal

Gejala utama PC adalah nyeri abdomen.^{6,16} Sedangkan gejala utama pada KU adalah diare dan perdarahan rektal. Gejala lainnya adalah defekasi pada malam hari, abses perianal, dan gambaran klinis mirip apendisitis.^{6,14}

Gejala Ekstraintestinal

Gejala ekstraintestinal IBD dapat mengenai organ seperti mata, kulit, sendi, ginjal, dan hati. Hal ini bisa menjadi sumber morbiditas yang dominan pada beberapa penderita. Manifestasi ekstraintestinal pada IBD diperkirakan terjadi pada sekitar 25-35% penderita.¹⁴

Gejala ekstraintestinal IBD pada anak adalah sebagai berikut:

1. Kegagalan pertumbuhan. Kegagalan pertumbuhan terjadi pada sekitar 30% anak dengan PC dan pada 5-10% anak dengan KU.¹⁴
2. Manifestasi pada sendi. Atralgia sering dikeluhkan lebih dari 25% anak dengan IBD.¹⁴
3. Manifestasi pada tulang. Penderita IBD, terutama PC, mempunyai risiko tinggi menderita osteoporosis, yang dapat menyebabkan fraktur tulang, deformitas tulang, dan nyeri.¹⁴
4. Lesi pada kulit. Manifestasi IBD pada kulit meliputi eritema nodosum, pioderma gangrenosum, dan *Sweet's syndrome*.¹⁴
5. Lesi pada mata. Lesi pada mata yang tersering adalah episkleritis dan uveitis.¹⁴
6. Penyakit hati. Kelainan hati yang dapat ditemukan pada penderita IBD meliputi hepatitis, perlemakan hati, kolelitiasis, amiloidosis dan kolangitis sklerosing primer. Abses hati sangat jarang terjadi.^{14,17}
7. Abnormalitas hematologi. Kelainan hematologi pada penderita IBD adalah anemia, trombositosis, leukositosis dan leukopenia.^{15,19}
8. Vaskuler. Risiko terjadi trombotik vena pada penderita IBD sebesar tiga kali dibandingkan orang normal.¹⁵
9. Pankreatitis. Pankreatitis pada penderita IBD berhubungan dengan pengobatan seperti 5-aminosalisilat atau 6-mercaptopurin.¹⁷
10. Ginjal. Penderita IBD dengan kelainan ileum yang luas atau setelah reseksi ileum berisiko menderita batu kalsium oksalat dan asam urat.¹⁴
11. Paru. Manifestasi pada paru meliputi bronkitis, bronkiektasis, obstruksi trakea, penyakit paru granulomatosa, pneumonitis interstitial atau hipersensitivitas, dan bronkiolitis obliteran.^{14,17}
12. Lain-lain. Kelainan saraf tepi, miopati, multipel sklerosis, neuritis optik, dan epilepsi dapat terjadi pada penderita IBD.¹⁵ Kadang-kadang terjadi mioperikarditis dan pleuroperikarditis.^{14,18}

Klasifikasi dan Diagnosis

Dasar diagnosis IBD adalah berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik, pemeriksaan laboratorium, histopatologi, dan pemeriksaan penunjang lainnya seperti endoskopi, kolonoskopi, dan CT scan.^{19,20}

Klasifikasi

PC dapat dibagi berdasarkan beratnya penyakit yang dinilai dengan Crohn's Disease Activity Index (CDAI).^{3,21}

Tabel 1. Crohn's Disease Activity Index (CDAI)

Feses cair/sangat lunak	: Bobot 2
Nyeri abdomen	: Bobot 5
0 = Tidak ada	
1 = Ringan	
2 = Sedang	
3 = Berat	
Keadaan umum	: Bobot 7
0 = Baik	
1 = Sedikit di bawah normal	
2 = Buruk	
3 = Sangat buruk	
4 = Buruk sekali	
Gambaran ekstraintestinal	: Bobot 20
Penyakit perianal (fisura/ fistula/ abses), fistula, lesi mukokutaneus/ kutaneus, iritis/uveitis, artritis/ atralgia, demam (<i>1 per temuan</i>)	
Penggunaan obat antidiare	: Bobot 30
1 = Ya	
0 = Tidak	
Massa abdomen	: Bobot 10
0 = Tidak ada	
2 = Samar	
5 = Jelas	
Hematokrit	: Bobot 6
47 pada laki-laki, 42 pada wanita	
100 X (1-BB/standar BB)	: Bobot 1

Skor total antara 0-750.

Crohn's Disease Activity Index (CDAI) Total
= Jumlah (Skor X Bobot Tiap Item)

Dikutip dari: Tamboli CP. Surg Clin N Am (2007).⁵

Sistem penilaian PC berdasarkan CDAI di atas adalah sebagai berikut:¹⁰

1. **PC ringan**, jika nilai CDAI antara 150 sampai 220.
2. **PC sedang**, jika nilai CDAI antara 221 sampai 400.
3. **PC berat**, jika nilai CDAI lebih atau sama dengan 400.
4. **PC remisi**, jika nilai CDAI kurang atau sama dengan 150.

KU dibedakan menurut lokasi dan perluasan inflamasi serta beratnya penyakit.^{6,21}

1. **Proktitis ulseratif** adalah inflamasi yang terbatas pada rektum.
2. **Proktosigmoiditis** adalah inflamasi pada rektum dan kolon sigmoid.

3. **Kolitis sisi kiri** adalah inflamasi yang dimulai dari rektum dan meluas ke atas mengenai kolon sigmoid dan kolon desendens.
4. **Pankolitis** adalah inflamasi yang mengenai seluruh kolon.
5. **Kolitis fulminan** adalah bentuk berat pankolitis. Jenis ini jarang terjadi.

Berdasarkan gambaran klinis, KU dapat dikelompokkan berdasarkan ringan beratnya penyakit, yaitu:⁹

1. **KU ringan**; diare kurang dari 4 kali sehari, tidak ada atau sedikit perdarahan rektal, dan tidak terdapat gejala sistemik seperti demam, takikardi, peningkatan LED, dan anemia.
2. **KU sedang**; diare 4-6 kali sehari, perdarahan rektal sedang, terdapat beberapa gejala sistemik, atau penyakit derajat ringan yang tidak merespon terhadap pengobatan.
3. **KU berat**; diare lebih dari 6 kali sehari (sering pada malam hari), perdarahan rektal berat, gejala sistemik, malnutrisi dengan hipoalbuminemia, dan penurunan berat badan lebih dari 10% dibandingkan sebelum sakit.

Dasar Diagnosis

Diagnosis IBD ditegakkan berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik, pemeriksaan laboratorium, histopatologi, dan pemeriksaan penunjang lainnya seperti endoskopi, kolonoskopi, dan CT scan.^{19,20}

Anamnesis

Kecurigaan IBD pada anak adalah bila ditemukan adanya gejala yang menetap (≥ 4 minggu) atau berulang (≥ 2 episode dalam 6 bulan) berupa nyeri abdomen, diare, hematochezia, dan penurunan berat badan. Gejala lain yang mendukung adalah adanya letargi dan anoreksia.^{9,22}

Pemeriksaan fisik

Pemeriksaan fisik seringkali menguatkan kecurigaan terhadap IBD setelah dilakukan anamnesis yang lengkap. Penampilan umum penderita tampak pucat karena anemia, keterlambatan pubertas dan pertumbuhan tampak lebih muda dibandingkan umur sebenarnya. Demam dapat terjadi pada IBD. Takikardia dapat menjadi petunjuk adanya anemia, demam, hipoproteinemia atau dehidrasi.

Inspeksi perianal dan pemeriksaan colok dubur merupakan pemeriksaan penting pada penderita yang dicurigai IBD. Massa inflamasi yang nyeri dapat menunjukkan adanya inflamasi aktif atau abses. Skin tags yang besar ($\geq 0,5$ cm) pada tempat selain jam 12 dicurigai sebagai PC. Fisura anal yang dalam yang dicurigai sebagai fistula perianal merupakan tanda patognomonis PC.¹⁷

Pada pemeriksaan rektal dapat dijumpai adanya darah pada tinja dan stenosis anal. Selama pemeriksaan rektal, palpasi adanya massa yang nyeri dan mengumpul di pelvis bisa membedakan IBD dengan apendik yang

ruptur. Hemoroid jarang terjadi pada anak, hanya terjadi saat mengedan.¹⁶

Pemeriksaan laboratorium

Pemeriksaan laboratorium digunakan untuk membantu menegakkan diagnosis yaitu adalah pemeriksaan darah (hemoglobin, trombosit, laju endap darah, C-Reactive Protein, tes fungsi hati, dan tes serologi) dan tinja.¹⁶

Pemeriksaan histopatologi

Pemeriksaan histopatologi pada penderita IBD dapat digunakan untuk membedakan antara PC dan KU.

Pemeriksaan Endoskopi

Pemeriksaan endoskopi sangat berperan dalam membantu menegakkan diagnosis IBD. Endoskopi dapat membedakan kedua bentuk IBD.

Pencitraan

Meliputi pemeriksaan radiologi (foto polos dan pemeriksaan dengan kontras), USG, CT, MRI, dan modalitas radiologi lain (white blood cell scan, PET).

Diagnosis Banding

IBD pada anak harus dibedakan dengan penyakit lainnya seperti: infeksi usus karena bakteri atau parasit, alergi makanan, penyakit imunodefisiensi primer atau didapat, kelainan vaskulitis, massa abdomen, dan tuberkulosis usus.²⁴

Penatalaksanaan

Penatalaksanaan penderita IBD berupa medikamentosa atau pembedahan, atau kombinasi keduanya.^{24,25,26}

Medikamentosa

- 5-Aminosalisilat. Dosis: 50-100 mg/kgBB/ hari.¹⁶
- Antibiotika.
PC: Metronidazol. Dosis: 10-20 mg/kg/ hari.
KU: Antibiotika digunakan sangat terbatas karena meningkatnya risiko kejadian kolitis pseudomembran yang berhubungan dengan antibiotika.¹⁵
- Kortikosteroid.
PC: Metilprednisolon dengan dosis 2 mg/kgBB setiap 12 jam atau Hidrokortison 100 mg setiap 8 jam.²⁹
PC: Prednison dengan dosis 40-60 mg/hari peroral dan diturunkan secara bertahap (5 mg per minggu) setelah gejala terkontrol.
- Immune modifiers.
Immune modifiers yang dipakai adalah 6-MP dan Azathioprine. Dosis 6-MP atau Azathioprin adalah 1-2 mg/kg/hari.^{25, 30}
- Anti TNF-alpha.
Anti-TNF-alpha monoclonal antibody yang diberikan adalah Infliximab yang diberikan melalui infus dengan dosis 5 mg/kg/kali, diberikan tiga kali yakni pada awal pengobatan, minggu ke-2, dan

minggu ke-6. Dosis pemeliharaan diberikan setiap 8 minggu.³⁰

- Obat-obatan simptomatik.
Obat-obatan simptomatik yang diberikan adalah antagonis histamine 2 reseptor, anti diare, dan antispasmodik.³
- Obat-obat dalam tahap percobaan.
PC: Metotreksat dengan dosis 12,5-25 mg/minggu peroral atau intramuskuler, Thalidomid dengan dosis 50-300 mg/hari peroral, dan interleukin 11 dengan dosis 1 mg/minggu secara subkutan.
KU: Siklosporin dengan dosis 2-4 mg/kg/hari secara intravena (untuk dosis oral diberikan 2-3 kali dosis intravena), nicotine patch dengan dosis 14-21 mg/hari melalui topical patch, enema butirat dengan dosis 100 ml per rektum dua kali sehari, dan heparin dengan dosis 10.000 μ secara subkutan dua kali sehari.^{3,30}
- Terapi nutrisi. Intervensi nutrisi harus dimulai sebelum pubertas, baik pada penyakit aktif atau saat remisi untuk mengoreksi defisit energi dan memaksimalkan pertumbuhan.³⁰
- Terapi probiotik. Pemberian probiotik biasanya dikombinasikan dengan obat lain yang berguna untuk meningkatkan stabilisasi dan regenerasi mukosa usus akibat inflamasi.³¹

Pembedahan.

PC: Pembedahan dilakukan untuk mengatasi beberapa komplikasi pada PC misalnya striktura, fistula, dan perdarahan.

KU: Indikasi pembedahan adalah inflamasi yang sulit dikontrol, perubahan dini ke arah keganasan, striktura, dan adanya efek samping penggunaan obat-obatan.³

Prognosis

IBD biasanya ditandai oleh adanya periode eksaserbasi dan remisi. Hanya 1% penderita PC yang tidak mengalami kekambuhan setelah diagnosis dan pengobatan awal. Terdapat risiko berkembangnya kanker pada penyakit usus kronis yang risikonya sama antara PC dan KU.

3. Simpulan dan Saran

IBD adalah penyakit inflamasi kronis pada saluran cerna yang tidak diketahui penyebabnya, yang terdiri dari PC dan KU. PC dan KU dibedakan berdasarkan lokasi dan karakteristik proses inflamasi yang terjadi pada saluran cerna.

IBD disebabkan oleh aktivasi abnormal sistem imun pada usus yang menyebabkan inflamasi pada usus tanpa adanya penyebab yang jelas. Sistem imun pada penderita IBD terjadi secara abnormal dan kronis yang menyebabkan inflamasi dan ulserasi saluran cerna.

Beberapa faktor lain yang diduga berpengaruh yaitu faktor genetik dan lingkungan.

Diagnosis IBD ditegakkan melalui anamnesis riwayat penyakit, termasuk riwayat keluarga, pemeriksaan fisik, pemeriksaan laboratorium, histopatologi endoskopi, radiologi, ultrasonografi, CT Scan dan MRI. Pada IBD, organ di luar usus dapat terkena, seperti mata, kulit, sendi, ginjal, dan hati. Manifestasi ekstraintestinal ini bisa menjadi sumber morbiditas yang dominan pada penderita.

Penatalaksanaan penderita dengan IBD dapat dilakukan secara medikamentosa dengan obat-obatan seperti 5-aminosalisilat, antibiotika, kortikosteroid, *immune modifiers*, metotreksat, terapi nutrisi, terapi probiotik, atau dengan pembedahan, atau kombinasi keduanya.

Prognosis IBD tergantung jenis IBD. Prognosis KU lebih baik dari PC, karena hanya 1% PC yang tidak mengalami kekambuhan. Prognosis IBD pada anak perempuan lebih baik daripada anak laki-laki. PC dan KU sama-sama mempunyai risiko untuk berkembang menjadi adenokarsinoma kolon.

Disarankan untuk mendeteksi dini penderita yang dicurigai IBD untuk mencegah morbiditas yang disebabkan terutama oleh gejala ekstraintestinal dan mortalitas yang disebabkan oleh IBD yang berkembang menjadi adenomakarsinoma kolon.

Daftar Acuan

1. Hyams JS. Inflammatory Bowel Disease. *Pediatrics in Review*. 2005; 26: 314-20.
2. Sandhu BK. Inflammatory Bowel Disease (IBD) in Childhood: An Emerging Problem, *Indian J Pediatr*. 2007; 44: 571-73.
3. Tamboli CP. Current Medical Therapy for Chronic Inflammatory Bowel Diseases. *Surg Clin N Am*. 2007; 87: 697-725.
4. Hanauer SB. Inflammatory Bowel Disease: Epidemiology, Pathogenesis, and Therapeutic Opportunities. *Inflamm Bowel Dis*. 2006; 12:S3-S9.
5. Saeed S, Kugathasan S. Epidemiology of Pediatric Inflammatory Bowel Disease. In: Mamula P, Markowitz JE, Baldassano RN, editors. *Pediatric Inflammatory Bowel Disease*. Philadelphia: Springer; 2008. 45-60.
6. Mackner LM, Sisson DP, Crandall WV. Review: Psychosocial Issues in Pediatric Inflammatory Bowel Disease, *J. Pediatr. Psychol*. 2004; 29: 243-57.
7. Dubinsky M. Special Issues in Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *World J Gastroenterol*. 2008; 14: 413-20.
8. Russo P. The Pathology of Chronic Inflammatory Bowel Disease. In: Mamula P, Markowitz JE,

- Baldassano RN, editors. *Pediatric Inflammatory Bowel Disease*. Philadelphia: Springer; 2008. 241-58
9. Mpfu C, Ireland A. Inflammatory Bowel Diseases-The Disease and Its Diagnosis, *Hospital Pharmacist*. 2006; 13: 153-58.
 10. Hendrickson BA, Gokhale R, Cho JH. Clinical Aspects and Pathophysiology of Inflammatory Bowel Disease, *Clin. Microbiol. Rev.* 2002; 15: 79-94.
 11. Hugot JP, Chamailard M, Zouvali H. Association of NOD2 Leucinerich Repeat Variants with Susceptibility to Crohn Disease. *Nature*. 2001; 411: 599-603.
 12. Isaacs KL, Lewis JD, Sandborn WJ, et al. State of the Art: IBD Therapy and Clinical Trials in IBD. *Inflamm Bowel Dis*. 2005; 11: S3-11.
 13. IBD Working Group of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN). Inflammatory Bowel Disease in Children and Adolescents: Recommendations for Diagnosis-The Porto Criteria. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005; 41:1-7.
 14. Rabizadeh S, Hemker MO. Extraintestinal Manifestations of Pediatric Inflammatory Bowel Disease. In: Mamula P, Markowitz JE, Baldassano RN, editors. *Pediatric Inflammatory Bowel Disease*. Philadelphia: Springer; 2008. 91-102.
 15. National Association for Colitis and Crohn's Disease. *IBD in Children*. 2007. (Internet). [Cited 2008 Feb 7]. Diunduh dari: <http://www.nacc.org.uk>
 16. Moyer MS. 5-Aminosalicylate Therapy. In: Mamula P, Markowitz JE, Baldassano RN, editors. *Pediatric Inflammatory Bowel Disease*. Philadelphia: Springer; 2008. 317-28.
 17. Strople J, Benjamin D. Gold Laboratory Evaluation of Pediatric Inflammatory Bowel Disease. In: Mamula P, Markowitz JE, Baldassano RN, editors. *Pediatric Inflammatory Bowel Disease*. Philadelphia: Springer; 2008. 179-92.
 18. Ephgrave K. Extra-Intestinal Manifestations of Crohn's Disease. *Surg Clin N Am*. 2007; 87: 673-80.
 19. Blank C, Keljo DJ. The History and Physical Exam in Pediatric Inflammatory Bowel Disease. In: Mamula P, Markowitz JE, Baldassano RN, editors. *Pediatric Inflammatory Bowel Disease*. Philadelphia: Springer; 2008. 159-64.
 20. Escher JC. Diagnostic Work-up and Disease: Phenotype in Pediatric IBD: 2-Year Result from the ESPGHAN Registry. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2006; 43:S8-S10.
 21. Newberry RD, Lorenz RG. Organizing of Mucosal Defense. *Immunol Rev*. 2005; 206: 6-21.
 22. Blank C, Keljo DJ. The History and Physical Exam in Pediatric Inflammatory Bowel Disease. In: Mamula P, Markowitz JE, Baldassano RN, editors. *Pediatric Inflammatory Bowel Disease*. Philadelphia: Springer; 2008. p159-63.
 23. Lamireau T. Differential Diagnosis of Pediatric Inflammatory Bowel Disease. In: Mamula P, Markowitz JE, Baldassano RN, editors. *Pediatric Inflammatory Bowel Disease*. Philadelphia: Springer; 2008. 165-78.
 24. Botoman VA, Bonner GF, Botoman DAA. Management of Inflammatory Bowel Disease. *AAFP*. 998. [Cited 2009 Jan 30]. Available from: <http://www.aafp.org>
 25. Ringheanu M, Markowitz J. Inflammatory Bowel Disease in Children, Current Treatment Options in Gastroenterology. 2002; 5: 181-96.
 26. Tremaine WJ. Review Article: Indeterminate Colitis-Definition, Diagnosis and Management, *Aliment Pharmacol Ther*. 2007; 25: 13-17.
 27. Escher C, Taminiau JAJM, Nieuwenhuis EES, et al. Treatment of Inflammatory Bowel Disease in Childhood: Best Available Evidence. *CCAF*. 2003; 9: 34-58.
 28. Rosh JR. Methotrexate Therapy. In: Mamula P, Markowitz JE, Baldassano RN, editors. *Pediatric Inflammatory Bowel Disease*. Philadelphia: Springer; 2008. 379-87.
 29. Mack DR. Probiotic Therapy. In: Mamula P, Markowitz JE, Baldassano RN, editors. *Pediatric Inflammatory Bowel Disease*. Philadelphia: Springer; 2008. 351-62.
 30. Sabery N, Bass D. Use of Serologic Markers as a Screening Tool in Inflammatory Bowel Disease Compared With Elevated Erythrocyte Sedimentation Rate and Anemia. *Pediatrics*. 2007; 119: e193-99.
 31. IBD Working Group of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN). Inflammatory Bowel Disease in Children and Adolescents: Recommendations for Diagnosis-The Porto Criteria. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005; 41:1-7.