

# **KARYA AKHIR**

## **HUBUNGAN *GRADE* HISTOPATOLOGI KOLON BERDASARKAN KLASIFIKASI TEITELBAUM DAN SKOR *HIRSCHSPRUNG-* *ASSOCIATED ENTEROCOLITIS (HAEC)***

*Correlation of Colon Histopathological Grade Based on Teitelbaum  
Classification and Hirschsprung-associated Enterocolitis (HAEC)  
Score*

**REINALDO SUNGGIARDI**

**C 104 215 103**



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1**

**PROGRAM STUDI ILMU BEDAH**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**

**UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**MAKASSAR**

**2020**

**Karya Akhir**

**HUBUNGAN GRADE HISTOPATOLOGI KOLON BERDASARKAN  
KLASIFIKASI TEITELBAUM DAN SKOR *HIRSCHSPRUNG-  
ASSOCIATED ENTEROCOLITIS (HAEC)***

***Correlation of Colon Histopathological Grade Based on Teitelbaum  
Classification and Hirschsprung-associated Enterocolitis (HAEC)  
Score***

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Dokter Spesialis – 1

Program Studi Ilmu Bedah

Disusun dan Diajukan Oleh

REINALDO SUNGGIARDI

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I  
PROGRAM STUDI ILMU BEDAH FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2020**

**KARYA AKHIR****HUBUNGAN GRADE HISTOPATOLOGI KOLON BERDASARKAN  
KLASIFIKASI TEITELBAUM DAN SKOR *HIRSCHSPRUNG-ASSOCIATED*  
*ENTEROCOLITIS (HAEC)***

Disusun dan diajukan oleh :

**REINALDO SUNGGIARDI**


Nomor Pokok : C104215103

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Akhir

Pada tanggal 02 Mei 2020

Dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Menyetujui :

**KOMISI PENASEHAT**  
**Dr. dr. Nita Mariana, M.Kes, SpBA**  
KetuaManajer Program Pendidikan Dokter Spesialis  
Fakultas Kedokteran Unhas  
**Dr. dr. A. Alfian Zainuddin, MKM**  
Anggotaa.n. Dekan  
Wakil Dekan Bid. Akademik,  
Riset dan Inovasi  
**Dr. Uleng Bahrin, Sp.PK(K), Ph.D**  
NIP. 19680518 199802 2 001  
**Dr. dr. Irfan Idris, M.Kes**  
NIP. 19671103 199802 1 001

## PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan dibawah ini

Nama : Reinaldo Sunggiardi  
Nomor Mahasiswa : C104215103  
Program Studi : Ilmu Bedah

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa karya akhir yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambil alihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan karya akhir ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 02 Mei 2020

Yang Menyatakan,



**Reinaldo Sunggiardi**

## KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur saya panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa berkat karunia dan kemurahan-Nya, sehingga saya dapat menyelesaikan penyusunan karya akhir ini sebagai salah satu prasyarat dalam Program Pendidikan Dokter Spesialis I Ilmu Bedah di Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, Makassar.

Saya menyadari banyak hambatan dan tantangan yang saya hadapi dalam penyusunan karya akhir ini tetapi atas kerja keras, bantuan yang tulus, serta semangat dan dukungan yang diberikan pembimbing saya, **Dr. dr. Nita Mariana, M.Kes, SpBA, dr. Ahmadwirawan, Sp.BA(K)BA** dan **Dr. dr. Andi Alfian Zainuddin, MKM** sehingga penulisan karya ini dapat selesai sesuai dengan waktunya.

Pada kesempatan ini saya ingin menyampaikan rasa terima kasih dan penghargaan sebesar-besarnya kepada **Prof. Dr. Dwia Aries Tina Palubuhu, MA** selaku Rektor Universitas Hasanuddin; **dr. Uleng Bahrn, Sp.PK(K), Ph.D** selaku Manajer Program Pasca Sarjana Unhas; serta **Prof. dr. Budu, PhD, SP.M (K)** sebagai Dekan Fakultas Kedokteran Unhas; **Dr. dr Irfan Idris, M.Kes.** sebagai Wakil Dekan Bidang Akademik, Riset dan Inovasi; dan **Prof. Dr. dr. Andi Asadul Islam, Sp.BS(K)** sewaktu menjabat sebagai Dekan Fakultas Kedokteran Unhas yang telah memberi kesempatan kepada saya untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis I Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

Kepada **Dr. dr. Warsinggih, SpB.-KBD, Dr. dr. William Hamdani, SpB(K)Onk** dan **Dr. dr. Prihantono, Sp.B(K)Onk** sebagai Ketua Bagian Ilmu Bedah, saat menjabat sebagai Ketua Program Studi Ilmu Bedah dan sebagai Ketua Program Studi Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang dengan sabar mendidik, membimbing serta menanamkan rasa percaya diri dan profesionalisme yang kuat dalam diri saya.

Para Guru Besar dan seluruh Staf Dosen Departemen Ilmu Bedah yang telah mendidik dan membimbing kami dengan sabar dalam meningkatkan ilmu dan keterampilan pada diri kami.

Terima kasih kepada para sejawat Residen Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang telah memberikan bantuan, semangat dan doa sehingga penelitian ini dapat terlaksana. Secara khusus saya ucapkan terima kasih kepada teman seperjuangan dan saudara Residen Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Periode Juli 2015, terima kasih untuk dukungan dan semua bantuan yang telah diberikan.

Terima kasih juga saya sampaikan kepada semua pihak yang telah membantu dalam penyelesaian karya akhir ini namun tidak dapat saya sebutkan satu persatu.

Ungkapan teristimewa saya haturkan kepada Istri saya tercinta dr. Beatrice Marietta dan anak saya terkasih, Richelle Naomi Sunggiardi. Ayahanda Ir. Ricardo Sunggiardi dan Ibunda tercinta Ir. Ellen Widjaja, dan kepada saudara Reza Sunggiardi, ST., MT. yang senantiasa memberi dukungan dan semangat untuk menyelesaikan penelitian saya.

“God gave you ears, eyes, and hands; use them on the patient in that order.” (William Kelsey Fry, 1889–1963). Semoga Tuhan Yang Maha Esa melimpahkan karunia-Nya kepada semua pihak yang mencurahkan budi baik, pengorbanan dan membantu saya selama pendidikan, penelitian dan penulisan karya akhir ini.

Makassar, 02 Mei 2020



**Reinaldo Sunggiardi**

## ABSTRAK

**REINALDO SUNGGIARDI.** Hubungan *Grade* Histopatologi Kolon Berdasarkan Kriteria Teitelbaum dan Skor *Hirschsprung-associated Enterocolitis (HAEC)* (dibimbing oleh **Nita Mariana, Ahmadwirawan, Andi Alfian Zainuddin**)

**Latar belakang:** Perubahan histopatologi yang biasanya bersifat permanen pada kolon anak-anak dengan penyakit Hirschsprung (HSCR) menyebabkan kerentanan terhadap kejadian enterokolitis bahkan setelah dilakukan terapi definitif. Sejalan dengan patofisiologi dan perubahan histopatologi, skor *HAEC* yang mencakup tanda dan gejala spesifik disertai dengan pemeriksaan laboratorium dan radiologis adalah sistem penilaian yang paling sederhana dan termudah dalam mendiagnosis *HAEC*.

**Tujuan:** untuk mengevaluasi hubungan antara *grade* histopatologi enterokolitis dan skor *HAEC*.

**Metode:** Dilakukan pengambilan sampel segmen ganglionik kolon dari anak-anak dengan HSCR yang menjalani operasi leveling kolostomi atau pull-through. Mereka yang memiliki hasil gambaran histopatologis *HAEC* diinklusi ke dalam studi ini. Skor *HAEC* dievaluasi secara retrospektif melalui rekam medis dan wawancara. Data dianalisis menggunakan uji Spearman's Rank

**Hasil:** Dari 28 sampel dalam studi ini, populasi didominasi oleh jenis kelamin laki-laki (82,1%) dan hampir setengah populasi (42,9%) merupakan bayi/infant. Distribusi *grade* histopatologi cukup merata, kecuali pada *grade* V di mana hanya 7,2% dari total sampel. Sampel dengan histopatologi *grade* I & III masing-masing sebesar 21,4%, sedangkan *grade* II & IV masing-masing sebesar 25%. Secara statistik, diperoleh nilai p yang signifikan ( $<.0001$ ) terhadap korelasi antara *grade* histopatologis dan skor *HAEC* ( $r = 0,927$ ).

**Kesimpulan:** Terdapat korelasi antara *grade* histopatologi enterokolitis dan skor *HAEC*. Semakin besar *grade* histopatologi, semakin besar juga skor *HAEC* yang didapat.

**Kata kunci:** Hirschsprung-associated Enterocolitis (HAEC), Histopatologi, Skor HAEC

## ABSTRACT

**REINALDO SUNGGIARDI.** Correlation of Colon Histopatological Grade Based on Teitelbaum Classification and Hirschsprung-associated Enterocolitis (HAEC) Score (supervised by **Nita Mariana, Ahmadwirawan, Andi Alfian Zainuddin**)

**Background:** Histopathological changes that are usually permanent in the bowel of Hirschsprung's disease (HSCR) make susceptibility to the incidence of enterocolitis even after definitive therapy. In line with its pathophysiology and intestinal histopathological changes, the HAEC score which includes specific signs and symptoms accompanied by laboratory and radiological examinations is the simplest and easiest assessment system for diagnosing HAEC.

**Aim:** The aim of this study was to investigate the relationship between histopathological grade of enterocolitis and HAEC scores.

**Method:** HSCR children who underwent leveling colostomy or pull-through, were sampled from the ganglionic segment. Those with a histopathological description of HAEC were included in the study. HAEC scores are evaluated retrospectively through medical records and interviews. Data were analyzed using the Spearman's Rank test

**Result:** There were 28 samples in this study, the population was dominated by male (82.1%) and almost half the population (42.9%) were infants. The distribution of the histopathological grade was fairly even, except for grade V where it was only 7.2% of the total sample. Each of grade I & III samples was 21.4%, while grade II & IV were 25% respectively. Statistically, significant p value ( $< .0001$ ) was obtained for the relationship between histopathological grade and HAEC score ( $r = 0.927$ ).

**Conclusion:** There is a correlation between the histopathological grade of enterocolitis and HAEC scores. If histopatological grade increases, so does HAEC score.

**Keyword:** Hirschsprung's-associated enterocolitis (HAEC), Histopathology, HAEC Score.



## DAFTAR ISI

Halaman Sampul .....	i
Lembar Pengesahan.....	iii
Pernyataan Keaslian Karya Akhir .....	iv
Kata Pengantar .....	v
Abstrak.....	vii
Daftar Isi .....	ix
Daftar Gambar .....	xiii
Daftar Tabel .....	xiv
Daftar Lampiran .....	xv
BAB I. Pendahuluan.....	1
A. Latar Belakang .....	1
B. Rumusan Masalah .....	4
C. Tujuan Penelitian .....	4
1. Tujuan Umum .....	4
2. Tujuan Khusus.....	4
D. Manfaat Penelitian .....	5
1. Manfaat Pengembangan Ilmu.....	5
2. Manfaat Aplikasi .....	5
BAB II. Tinjauan Pustaka .....	6
A. Telaah Pustaka .....	6
1. Penyakit Hirshsprung .....	6
2. Sejarah .....	6
3. Embriologi .....	8

4. Epidemiologi .....	10
5. Klasifikasi .....	11
6. Patofisiologi .....	12
7. Presentasi Klinis .....	12
8. Diagnosis.....	14
a. Manometri Anorektal.....	14
b. Radiologi.....	15
c. Biopsi Rektum.....	17
(1). <i>Suction Rectal Biopsy (SRB)</i> .....	21
(2). <i>Open Full Thickness Biopsy (FTB)</i> .....	22
(3). Biopsi Rektum per Endoskopi.....	23
9. Diagnosis Banding.....	24
10. Tatalaksana .....	24
a. <i>Leveling Colostomy</i> .....	25
b. <i>Pullthrough</i> (Operasi Definitif) .....	25
11. Komplikasi. ....	27
12. Prognosis .....	29
13. <i>Hirschsprung-associated Enterocolitis (HAEC)</i> .....	30
a. Definisi .....	30
b. Epidemiologi .....	31
c. Faktor Risiko .....	31
d. Patogenesis .....	32
(1). Obstruksi Mekanis .....	33
(2). Defisiensi Sukrase .....	34
(3). Reaksi Schwartzman .....	34

(4). Prostaglandin.....	34
(5). Kelainan Fungsi Leukosit.....	35
(6). Mukosa usus yang Imatur.....	35
(7). Musin .....	36
(8). Pertahanan Dinding Usus.....	37
(9). Motilitas Abnormal dan Makrofag .....	38
e. Mikrobiologi pada <i>HAEC</i> .....	39
f. Presentasi Klinis .....	42
g. Diagnosis .....	44
(1). Radiologi.....	44
(2). Skor <i>HAEC</i> .....	45
(3). Histopatologi.....	49
h. Tatalaksana .....	50
i. Prognosis .....	56
B. Kerangka Konsep.....	57
C. Kerangka Teori.....	58
D. Hipotesis .....	59
BAB III. Metode Penelitian .....	60
A. Rancangan Penelitian .....	60
B. Lokasi dan Waktu.....	60
C. Populasi dan Teknik Sampel.....	60
1. Populasi.....	60
2. Teknik Sampel.....	61
3. Cara Penghitungan Sampel .....	61
D. Kriteria Inklusi dan Eksklusi .....	62

1. Kriteria Inklusi .....	62
2. Kriteria Ekslusi.....	62
E. Definisi Operasional .....	62
F. Kriteria Obyektif .....	64
G. Instrumen Pengumpul Data .....	65
H. Metode Pemeriksaan .....	66
I. Alur Penelitian.....	66
J. Analisis Data .....	67
K. <i>Ethical Clearance</i> .....	67
BAB IV. Hasil Penelitian dan Pembahasan.....	68
A. Hasil Penelitian.....	68
B. Pembahasan .....	73
C. Kelemahan dan Kekuatan Penelitian .....	76
BAB V. Penutup .....	77
A. Kesimpulan.....	77
B. Saran.....	77
DAFTAR PUSTAKA.....	79
LAMPIRAN.....	84

## DAFTAR GAMBAR

- Gambar 1. Klasifikasi Penyakit Hirshsprung berdasarkan panjang segmen aganglionik .....11
- Gambar 2. Zona Transisi pada Barium Enema HSCR .....16
- Gambar 3. Struktur anatomi rektal. Lokasi untuk dilakukan biopsi rektal paling sedikit 2 cm di atas *pectinate line* ..... 18
- Gambar 4. Homeostasis intestinal yang terganggu dengan adanya ketidakseimbangan mikrobiota, perubahan komposisi dan produksi musin oleh sel goblet, serta kelainan sistem imunitas, memicu terjadinya *HAEC*.....39
- Gambar 5. Foto representatif sampel *grading* histopatologi *HAEC* berdasarkan klasifikasi Teitelbaum, grade I menunjukkan pelebaran kriptas dan retensi musin, grade II ditandai dengan kriptitis atau dua abses kriptas, grade III menggambarkan adanya abses kriptas multipel, grade IV dengan debris fibrinopurulen dan ulserasi mukosa, grade V menggambarkan proses nekrosis transluminal atau perforasi.....70

## DAFTAR TABEL

Tabel 1. Pedoman <i>clinical grading</i> diagnosis HAEC.....	44
Tabel 2. Skor <i>Hirschsprung-associated enterocolitis</i> .....	46
Tabel 3. Parameter yang dipertimbangkan untuk pengukuran skor risiko HAEC.....	48
Tabel 4. Sistem <i>grading</i> histopatologi kolon pada HSCR berdasarkan Klasifikasi Teitalbaum.....	49
Tabel 5. Pedoman tatalaksana <i>Hirschsprung-associated enterocolitis</i> (HAEC) berdasarkan <i>clinical grading</i> .....	52
Tabel 6. Gambaran demografi & karakteristik pada populasi penelitian.....	69
Tabel 7. Gambaran distribusi skor HAEC berdasarkan <i>grade</i> histopatologi.....	71
Tabel 8. Hubungan antara <i>grade</i> histopatologi & skor HAEC.....	72

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Data Sampel Berdasarkan Grading Histopatologi dan Skor HAEC.....	84
Lampiran 2. Data Periode antara Episode HAEC Terakhir Hingga Pembedahan.....	85

## **BAB I**

### **PENDAHULUAN**

#### **A. Latar Belakang**

Penyakit Hirschsprung (HSCR) atau aganglionosis kongenital merupakan kelainan kompleks perkembangan sistem saraf enterik yang bermanifestasi sejak masa neonatus dan bayi. Kelainan ini ditandai dengan obstruksi usus fungsional sekunder akibat kelainan kongenital ganglia parasimpatis di rektum dan kolon sigmoid, lebih jarang di seluruh kolon atau bahkan meluas ke bagian dari usus halus (Moore, 2016; Seller dkk, 2018).

Insidensi HSCR mencapai 1 kejadian dalam 5000 kelahiran hidup dengan perbandingan jenis kelamin mendekati 4:1 antara laki-laki dan perempuan (Parahita dan Makhmudi, 2018; Porokuokka dkk, 2019; Tilghman dkk, 2019). Terdapat variasi insidensi pada kelompok populasi di Benua Eropa, Afrika, dan Asia dengan masing-masing sebesar 15, 21, dan 28 kasus per 100.000 kelahiran hidup (Iskandar dkk., 2019). Insidensi HSCR di Indonesia belum diketahui secara pasti, tetapi dengan perkiraan insidensi 1 diantara 5000 kelahiran hidup, dengan jumlah penduduk Indonesia 200 juta dan tingkat kelahiran 35 permil, maka diprediksikan setiap tahun akan lahir sedikitnya 1400 bayi dengan HSCR.

HSCR diketahui sebagai salah satu malformasi kongenital yang dapat dikoreksi melalui pembedahan (Guillaume dkk, 2019). Pada 10-25%



neonatus, HSCR terdiagnosis saat telah mengalami komplikasi serius seperti *Hirschsprung-associated enterocolitis (HAEC)* (Muisse dan Cowles, 2016). *HAEC* dapat menjadi sekuel yang mengancam nyawa (Guillaume, 2019). Etiologi dan patofisiologi *HAEC* masih kurang dipahami sehingga menghasilkan entitas klinis yang luas dan bervariasi mulai dari distensi abdomen hingga syok septik dengan kegagalan multiorgan. Walaupun telah banyak teori dikemukakan mengenai etiologinya; termasuk gangguan imunitas mukosa, gangguan pertahanan sistem sawar mukosa, perubahan musin, dan disbiosis dari mikrobiom usus, patogenesis yang tepat masih belum jelas (Dore dkk, 2018).

Mengingat kesulitan yang sering dijumpai dalam menegakkan diagnosis pasti, insidensi *HAEC* yang dilaporkan sangat bervariasi, berkisar antara 6 hingga 60% pre-operatif definitif dan dari 25 hingga 37% paska operasi (Gosain dkk., 2017). Kurangnya definisi klinis standar telah dikemukakan berkali-kali, sehingga Pastor dkk. (2009) menginisiasi penggunaan metode Delphi untuk mencapai konsensus di antara panel para ahli mengenai diagnosis klinis dan radiografi *HAEC*. Meskipun tujuan utamanya adalah menciptakan skor untuk membantu pengukuran outcome dan memprediksi terjadinya *HAEC*, juga telah disarankan nilai batas/*cut-off*  $\geq 10$  dalam mendiagnosis *HAEC*.

Sembilan tahun setelah dipublikasikan, Frykman dkk. (2018) mengevaluasi skor *HAEC* yang berbasis pada 16 kriteria klinis tersebut, dengan perubahan *cut-off*  $\geq 4$  akan memaksimalkan sensitivitas dan

spesifisitas untuk mendeteksi episode *HAEC*, dibandingkan penggunaan skor *HAEC* dengan *cut-off*  $\geq 10$  seperti yang diinisiasi oleh Pastor dkk. (2009). Dengan kata lain, skor *cut-off* awal tampaknya terlalu restriktif, *under-diagnose*, dan akan mengeksklusikan lebih dari setengah pasien yang diduga *HAEC*.

Jika dilihat dari sudut pandang histologis, *HAEC* ditandai oleh adanya kriptitis, dengan peradangan yang sangat luas dan infiltrasi neutrofilik dari kripta. Dalam stadium *HAEC* ringan, kripta mengandung dan meretensi musin seperti yang terjadi pada *cystic fibrosis*. Pada stadium *HAEC* yang lebih lanjut, terdapat perkembangan mikroskopis dari penyakit, yang ditandai dengan abses kripta, penumpukkan debris fibrinopurulen intraluminal, ulserasi mukosa hingga terjadi nekrosis transmural dan perforasi intestinal. Perubahan histopatologis ini telah diklasifikasikan menjadi 5 *grade* menurut sistem *grading* yang diusulkan oleh Teitelbaum dkk. (1989). Deskripsi ini telah ditemukan tidak hanya di dalam segmen kolon yang aganglion, tetapi juga pada segmen yang normal. Hal ini menunjukkan suatu mekanisme patofisiologi yang melampaui sekedar tidak ditemukannya ganglion. (Elhalaby dkk., 1995; Gosain dan Brinkman, 2015)

Meskipun beberapa indikator telah diteliti (Demehri dkk., 2016; Mariana dkk., 2019; Frykman dkk., 2019), sampai saat ini hanya skor *HAEC* yang paling mudah dan aplikatif dalam mendiagnosis enterokolitis dalam konteks klinis sehari-hari pada HRSC. Tidak adanya *gold standart* diagnosis untuk *HAEC* menyebabkan banyak keterlambatan dalam diagnosis yang

paralel dengan *over* atau *under treatment* kondisi ini. Berdasarkan keterangan yang dijabarkan di atas, kami ingin melakukan penelitian untuk mencari hubungan antara *grade* histopatologis kolon menurut klasifikasi Teitelbaum terhadap skor *HAEC*.

## **B. Rumusan Masalah**

Berdasarkan uraian latar belakang masalah tersebut di atas, dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut :

Apakah terdapat hubungan antara *grade* histopatologi kolon berdasarkan klasifikasi teitelbaum dengan skor *HAEC* ?

## **C. Tujuan Penelitian**

### **1. Tujuan Umum**

Mengetahui hubungan antara *grade* histopatologi kolon berdasarkan klasifikasi Teitelbaum dengan skor *HAEC*.

### **2. Tujuan Khusus**

- a. Mengetahui perubahan *grade* histopatologi kolon menurut klasifikasi Teitelbaum pada anak-anak dengan HRSC.
- b. Mengetahui skor *HAEC* pada anak-anak dengan HRSC.

## **D. Manfaat Penelitian**

### **1. Manfaat Pengembangan Ilmu**

Memberikan sumbangan ilmu pengetahuan dan memperluas wawasan terutama di bidang ilmu bedah anak tentang hubungan histopatologi kolon (klasifikasi Teitelbaum) dengan skor *HAEC* pada anak-anak dengan HRSC.

### **2. Manfaat Aplikasi**

- a. Sebagai dasar pertimbangan pemanfaatan pemeriksaan *grade* histopatologi *HAEC* secara rutin sebagai alat diagnostik dan prediktif terhadap terjadinya *HAEC* rekuren.
- b. Sebagai sumber acuan dan bahan perbandingan bagi penelitian selanjutnya, terutama yang berhubungan dengan histopatologi *HAEC* dan skor *HAEC* pada HRSC.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **A. Telaah Pustaka**

##### **1. Penyakit Hirschsprung**

Penyakit Hirschsprung (HSCR) atau dikenal dengan megakolon kongenital merupakan salah satu diagnosis banding terhadap keluhan konstipasi kronis yang mayoritas bermanifestasi pada bayi dan telah menjadi tantangan tersendiri bagi dokter bedah anak. Diagnosis pasti bergantung pada identifikasi keberadaan sel ganglion di pleksus submukosa (Meissner) dan mienterikus (Auerbach) dinding usus. HSCR umumnya melibatkan segmen distal rektum dengan potensi ekstensi ke arah proksimal (Sergi, 2015).

##### **2. Sejarah**

Terdapat bukti bahwa ahli pengobatan Hindu dari masa India prasejarah telah mengidentifikasi kelainan yang dicurigai HSCR. Deskripsi Sushruta tentang penyakit yang disebut "*Baddha Gudodaram*" sangat mirip dengan HSCR, dimana terdapat distensi abdomen akibat rektum yang tersumbat. Menurut deskripsinya, "*Baddha Gudodaram*" adalah jenis penyakit yang disebabkan oleh obstruksi (fungsional) ano-rektal. Anak atau

dewasa muda yang terkena menunjukkan dilatasi rektum dan kolon distal yang berisi gas, *fecalith*, serat yang tidak tercerna, dan feses (Sergi, 2015).

Deskripsi megakolon kongenital dalam era kedokteran modern pertama kali diketahui berdasarkan laporan dari Frederick Ruysch, seorang ahli anatomi dari Belanda pada tahun 1691. Beliau mendeskripsikan seorang anak perempuan berusia 5 tahun dengan nyeri perut kronis yang tidak mereda dengan pengobatan yang umum di masanya disertai dengan pola defekasi yang tidak efektif hingga akhirnya anak tersebut meninggal (Moore, 2016). Domenico Battini, seorang dokter berkebangsaan Italia pada abad ke-19, melaporkan seorang anak yang ditindaklanjuti selama 10 tahun dengan konstipasi kronis berat. Anak tersebut meninggal dunia dan hasil otopsi menunjukkan dilatasi kolon yang hebat (Sergi, 2015).

Sebagian besar klinisi di dunia medis masih belum mengenal deskripsi kelainan tersebut hingga seorang profesor berkebangsaan Denmark dari Universitas Kopenhagen, Harald Hirschsprung, mempresentasikan dua kasus bertajuk "Konstipasi fatal pada neonatus akibat dilatasi dan hipertrofi kolon" dalam Kongres *German Society of Pediatrics* di Berlin pada tahun 1886 (Gosain dan Brinkman, 2015; Sergi, 2015). Namun demikian, memerlukan waktu hingga 50 tahun untuk dapat mengidentifikasi peranan segmen patologis kolon distal yang aganglionik.

Pada tahun 1920, Valle menemukan adanya kelainan mikroskopik HSCR berupa absennya ganglion parasimpatis pada plexus mienterikus dan submukosa, namun saat itu pendapatnya tidak mendapat dukungan

para ahli. Barulah 2 dekade kemudian pada tahun 1938, setelah adanya penggunaan luas dari mikroskop elektron, Robertson dan Kernohan mengemukakan bahwa megakolon pada HSCR disebabkan oleh gangguan peristaltik usus bagian distal akibat defisiensi ganglion (Holschneider dan Puri, 2008).

### 3. Embriologi

Etiologi patogenik yang mendasari HSCR telah diterima secara luas berdasarkan defek pada migrasi kraniokaudal, proliferasi, diferensiasi, dan kelangsungan neuroblas yang berasal dari *neural crest* pada tahap awal kehamilan (Porokuokka, 2019). Perkembangan sistem traktus gastrointestinal dimulai dari gastrulasi dimana ditemukan 3 lapisan germinativum; endoderm, mesoderm, dan ektoderm. Neuron dari *enteric nervous system* (*ENS*) yang mengatur motilitas gastrointestinal merupakan turunan dari ektoderm. Ektoderm terbagi menjadi tiga tipe sel; *outer ectoderm*, *neural tube*, dan *neural crest* (*NC*). *NC* berasal dari daerah dorsal neural tube. Melanosit, medula adrenal, dentin dari gigi, jaras simpatik & parasimpatik dari sistem saraf tepi dan neuron pada *ENS* merupakan turunan dari *NC*. Jaringan dan tipe sel-sel tersebut berasal dari lokasi yang berbeda pada *NC*, di mana sel-sel tersebut memerlukan proses migrasi ke lokasi organ yang matur. *ENS* menjalani migrasi aboral dalam intestine, mengikuti jalur vagal (Moore, 2016).

Mutasi gen yang menyebabkan gangguan pada migrasi sel-sel *NC* ke satu lokasi juga menyebabkan gangguan migrasi dari jaringan *NC*

lainnya (Holschneider dan Puri, 2008). Transformasi epitelio-mesenchimal menyebabkan sel-sel *NC* dapat bermigrasi melalui jalur khusus ke jaringan tertentu, dimana sel-sel ini akan berhenti bergerak dan berdeferensiasi menjadi menjadi berbagai macam sel. (Holschneider dan Puri, 2008). Secara khusus *NC* intestinal berdeferensiasi menjadi setidaknya 14 jenis sel berbeda membentuk *ENS*. *ENS* kemudian berkembang menjadi jaringan neuron kompleks & sel glial yang mengatur motilitas, respons sensorik, sekresi, dan aliran darah dalam traktus gastro-intestinal (Moore, 2016).

Pada janin manusia, sel-sel turunan *NC* muncul pertama kali pada perkembangan esofagus di minggu ke-5 gestasi, dan bermigrasi dengan arah pergerakan craniocaudal sejak minggu ke-5 sampai ke-12 gestasi. Sel-sel *NC* pertama membentuk plexus mienterikus di luar lapisan muskulus sirkuler. Kemudian terbentuk lapisan muskulus longitudinal dari turunan mesenchim, keduanya mengapit plexus mienterikus setelah terbentuknya pada masa gestasi 12 minggu. Sebagai tambahan, setelah migrasi craniocaudal selesai, plexus submukosa terbentuk dari neuroblast yang bermigrasi dari plexus mienterikus melewati muskulus sirkuler menuju lapisan submukosa; proses ini berlangsung sejak masa usia gestasi 12 minggu sampai 16 minggu dengan arah perkembangan craniocaudal. Tidak adanya sel-sel ganglion pada HSCR dihubungkan dengan gagalnya migrasi dari sel-sel *NC*. Jika kegagalan ini terjadi lebih awal maka segmen aganglion yang terjadi semakin panjang. (Holschneider dan Puri, 2008; Moore, 2016).



#### 4. Epidemiologi

Insiden HSCR dilaporkan terjadi pada 1 dari 5000 kelahiran hidup dengan perbandingan jenis kelamin antara laki-laki dan perempuan mendekati rasio 4:1 (Parahita dan Makhmudi, 2018; Porokuokka dkk., 2019; Tilghman dkk., 2019). Terdapat variasi insidensi pada kelompok populasi di benua Eropa, Afrika, dan Asia dengan masing-masing sebesar 15, 21, dan 28 kasus per 100.000 kelahiran hidup (Iskandar dkk., 2019). Panjang segmen aganglionik juga mempengaruhi rasio insidensi antara laki-laki dan perempuan, Pada kasus *total colonic aganglionosis (TCA)* perbandingan gender ini mendekati rasio 1: 1 (Moore, 2016).

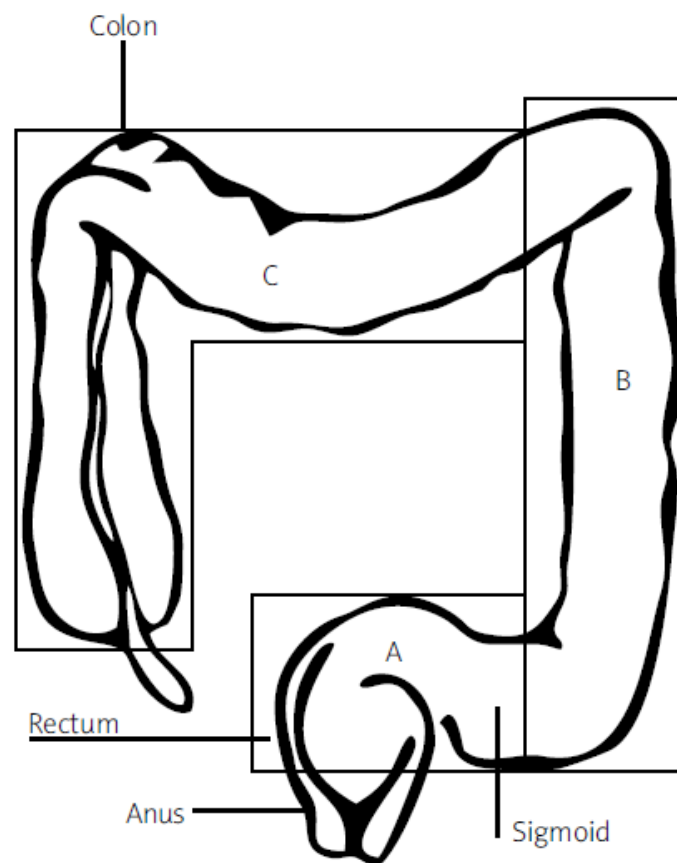
#### 5. Klasifikasi

Pada HSCR, segmen aganglionosis terbentuk dengan panjang yang bervariasi, sebagai akibat dari kolonisasi dan migrasi *NC* yang tidak sempurna. Berdasarkan panjang segmen atau titik di mana aganglionosis secara histopatologis dimulai, HSCR diklasifikasikan menjadi *short segment*, *long segment*, atau *total colonic aganglionosis (TCA)* (Parahita dan Makhmudi, 2018; Tilghman dkk., 2019).

HSCR secara klasik mempengaruhi rektum dan sigmoid pada >70% kasus. Aganglionosis meluas ke arah proksimal mencapai fleksura lienalis (*long segment*) pada sekitar 20% dan *TCA* terjadi pada 8% -10% yang mewakili spektrum klinis penyakit yang berbeda dalam hal presentasi

dan kesulitan diagnostik serta hampir seluruhnya tidak dapat bertahan hidup (Moore, 2016).

Selain ketiga bentuk umum tersebut terdapat varian *ultrashort segment*, di mana segmen aganglionik sangat pendek dan terlokalisir pada kanalis analis di atas *linea pectinate*, aganglionosis *ultralong segment* yang melibatkan segmen usus kecil ekstensif (>50 cm) meskipun jarang terjadi (<2%) atau bahkan dapat melibatkan seluruh usus halus (*Zuelzer's disease*) (Gosain dan Brinkman, 2015; Moore, 2016).



Gambar 1. Klasifikasi Penyakit Hirshsprung berdasarkan panjang segmen aganglionik, A: bentuk konvensional *short segment*; A+B: bentuk *long segment*; A+B+C: *total colonic aganglionosis* (TCA) (Szyberg, 2014)

## 6. Patofisiologi

HSCR terjadi karena gangguan perkembangan *ENS* normal, menyebabkan berkurangnya sel-sel ganglion normal dalam pleksus mienterikus dan submukosa. Segmen usus proksimal dari yang terkena lesi mengalami dilatasi sekunder yang signifikan (Szyberg dan Marszałek, 2014). Kelainan fungsional yang terjadi merupakan akibat dari tidak terkoordinasinya segmen aganglionik dan kegagalan relaksasi dalam peristaltik untuk pergerakan konten usus ke distal. Penyebab dari spasme segmen usus yang aganglionik ini belum jelas. Terdapat beberapa teori yang menghubungkannya dengan hiperinervasi kolinergik, distribusi nitrit oksida yang tidak adekuat dan kelainan sel interstisial Cajal (sel yang bersifat *pace maker* pada usus). Obstruksi fungsional juga termasuk disfungsi dan kegagalan relaksasi dari sfingter anal interna, yang dapat ditunjukkan dengan manometri (Moore, 2016).

## 7. Presentasi Klinis

Gejala dan manifestasi HSCR bervariasi sesuai dengan usia pasien dan ekstensi segmen aganglionosis dari penyakit (Garg dkk., 2016). Dalam 70–90% kasus, manifestasi klinis muncul pada hari-hari pertama setelah lahir. Pada periode neonatus, trias klasik dari HSCR yakni tertundanya pengeluaran mekonium (>24 jam pertama kehidupan), distensi abdomen, dan muntah *billous*, harus selalu dievaluasi, meskipun kehadiran ketiganya tidak selalu ada pada HSCR (Muisse dan Cowles, 2016).

Keterlambatan pengeluaran mekonium merupakan gejala yang paling patognomonis dan relevan pada neonatus yang diduga menderita HSCR (>80%). Umumnya bayi yang normal mengeluarkan mekonium dalam 24 jam pertama kehidupannya, pada beberapa individu dapat terjadi hingga 48 jam. Setiap bayi dengan keterlambatan atau jumlah pengeluaran mekonium yang sedikit harus dicurigai terhadap kemungkinan HSCR. Selain riwayat keterlambatan pengeluaran mekonium, onset dini konstipasi kronis (seringkali sejak lahir) merupakan indikasi untuk investigasi HSCR. Obstruksi intestinal yang disertai dengan emesis *billous*, dan distensi abdomen sering baru muncul pada hari ke-2. Distensi abdomen terjadi pada hampir 100% kasus. Selain tanda obstruksi usus pada pemeriksaan fisik, jika dilakukan *Digital Rectal Examination (DRE)* sering didapatkan rektum yang kosong diikuti pengeluaran tinja yang eksplosif jika jari pemeriksa mencapai proksimal segmen aganglionik (Moore, 2016).

Sekitar 80% pasien dalam bulan-bulan pertama kehidupannya menunjukkan masalah defekasi, masalah *intake*, keterlambatan perkembangan fisik, kegagalan tumbuh kembang (*failure to thrive*), distensi abdomen yang signifikan, dan emesis (Szyberg dan Marszałek, 2014). Mayoritas kasus dapat didiagnosis pada periode neonatal tetapi sering terabaikan dalam kondisi lingkungan kesehatan dan pendidikan yang buruk, sehingga sering terlambat datang ke pusat pelayanan kesehatan. Kelompok tersebut sering memiliki riwayat awal konstipasi ringan yang diikuti oleh obstruksi intestinal letak rendah yang sifatnya akut. Anak tidak

berkembang secara optimal dan seringkali *underweight* dan malnutrisi (Morre, 2016). Pada kasus yang tidak terdiagnosis, mungkin sering terjadi episode impaksi tinja atau enterokolitis akut yang mengancam jiwa (Garg dkk., 2016). Pada varian *ultrashort segment* yang hanya bermanifestasi dengan konstipasi kronis progresif seringkali diagnosis baru ditegakkan pada usia anak yang lebih dewasa (Sellers dkk., 2018).

Pada kelompok usia anak yang lebih dewasa, ketika riwayat anamnesis neonatal yang terperinci diperoleh dari orang tua dari anak dengan HSCR, sebagian besar akan mengingat pengeluaran mekonium yang terlambat dan bab yang jarang dalam bulan pertama kehidupan, terlepas dari usia terdiagnosis. Perlu dicatat bahwa mendiagnosis HSCR pada kelompok usia anak merupakan tantangan khusus karena orang tua mereka mungkin tidak mengingat riwayat pengeluaran mekonium dan defekasi ketika neonatal, dan kejadian sembelit fungsional pada kelompok usia ini jauh lebih tinggi (Muisse dan Cowles, 2016).

## **8. Diagnosis**

### **a. Manometri Anorektal**

Salah satu karakteristik pasien HSCR adalah ketidakmampuan mereka untuk merelaksasi sfingter ani interna dalam respon terhadap rangsangan ekstensi (Szyberg dan Marszałek, 2014). Tidak adanya refleks *rectosphincteric* (ditunjukkan secara manometrik pada usus normal setelah distensi rektal) pada pasien dengan HSCR telah digunakan dalam

diagnosis, tetapi sekarang pemeriksaan ini dalam penggunaan terbatas, kecuali dalam diagnosis ultrashort segment Hirschsprung (Moore, 2016). Meskipun mungkin lebih kompleks untuk dilakukan daripada pencitraan diagnostik, dalam pelayanan yang memanfaatkan manometri untuk menunjukkan refleks penghambatan anorektal normal, biopsi rektal dapat dihindari pada anak dengan kecurigaan rendah terhadap HSCR berdasarkan data manometrik (Muisse dan Cowles, 2016).

Tes ini menunjukkan sensitivitas 90% tetapi pemeriksaan tersebut sebaiknya dilakukan pada pasien dengan usia setidaknya 12 bulan karena mayoritas refleks relaksasi dari sfingter ani interna belum berkembang pada bayi. Manometri bermanfaat untuk skrining kasus konstipasi kronis pada anak yang lebih dewasa (Szyberg dan Marszałek, 2014).

## **b. Radiologi**

Pada dasarnya, perlu untuk mencari tanda obstruksi intestinal letak rendah dan dilatasi dari kaliber loop usus pada radiografi abdomen. Foto rontgen abdomen tegak dapat menunjukkan *air-fluid level*. Pada posisi supine atau lateral didapatkan tidak ada udara pada rektum dan kadang menunjukkan rektum yang sempit. Jika obstruksi usus halus menonjol, segmen aganglionik yang lebih panjang harus dipertimbangkan (Moore, 2016).

Ukuran rektum atau rektosigmoid yang menyempit, dengan transisi ke kolon proksimal yang dilatasi pada kontras enema, adalah patognomonik aganglionosis *short segment* (rektosigmoid). Kontras enema menunjukkan

zona transisi, atau perubahan kaliber, yang diciptakan oleh distensi usus segmen proksimal dengan sistem persarafan ganglion normal ke segmen aganglionik distal yang menyempit dan secara fungsional terhambat. Identifikasi zona transisi menunjukkan kecurigaan HSCR (Moore, 2016).



Gambar 2. Zona Transisi pada Barium Enema HSCR (Hwang dkk., 2017)

Dalam kasus dimana ada kecurigaan klinis HSCR bahkan pada pemeriksaan enema kontras tampak normal, tidak dapat secara otomatis menghilangkan kemungkinan HSCR, karena zona transisi mungkin dapat tidak tampak, terutama jika irigasi rektal (*rectal washout*) sedang

berlangsung. Temuan ini dapat bervariasi, terutama pada neonatus, karena zona transisi mungkin belum berkembang secara memadai, atau pada pasien dengan segmen aganglionik yang ekstensif (*TCA*). Enema kontras dilaporkan bersifat diagnostik pada sekitar dua pertiga pasien dengan HSCR, terutama jika tekanan ion rendah digunakan pada neonatus karena usus dapat dengan mudah mengalami distensi. *Rectal washout* sebaiknya tidak dilakukan sekurangngnya 24 jam sebelum dilakukan pemeriksaan radiologi kontras karena dapat mengakibatkan dekompresi dan interpretasi yang salah. Penundaan dalam pembersihan kontras (barium sulfat) atau tes retesi barium dalam waktu 24 jam juga merupakan tanda dari HSCR. Selain itu, gambaran mukosa lumen yang tidak teratur atau "*saw tooth appearance*" mungkin dapat teridentifikasi (Moore, 2016).

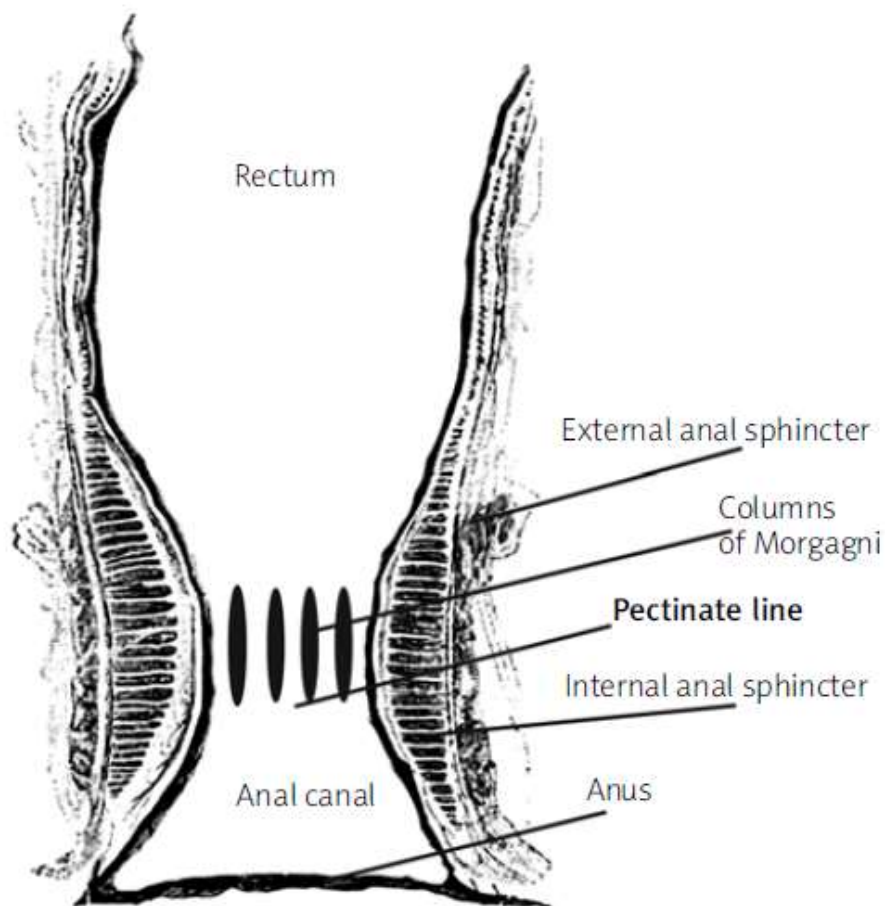
### **c. Biopsi Rektum**

Pemeriksaan *gold standart* untuk diagnosis HSCR adalah biopsi rektum dengan evaluasi cermat terhadap spesimen biopsi oleh ahli patologi yang berpengalaman. Jaringan yang diperoleh dari dinding posterior rektum sekurangngnya 2 cm di atas linea dentata pada pasien dengan HSCR akan menunjukkan tidak adanya sel ganglion dalam pleksus submukosa dan hipertrofi serabut saraf pada pleksus submukosa dan mienterikus (Muise dan Cowles, 2016).

Terdapat variasi dalam praktek klinis, tetapi karena kemungkinan memperoleh jaringan sampel yang tidak memadai untuk diagnosis atau kemungkinan mengambil biopsi dari wilayah aganglionik fisiologis,



kebanyakan praktisi melakukan pengambilan 2-3 spesimen biopsi rektal per prosedur (Muisse dan Cowles, 2016). Biopsi biasanya diperoleh dari lokasi 2 dan 4 cm dari linea dentata (3 dan 5 cm pada anak yang lebih dewasa) untuk menghindari zona aganglionik normal pada sentimeter pertama proksimal linea dentata (Moore, 2016)..



Gambar 3. Struktur anatomi rektal. Lokasi untuk biopsi rektal paling sedikit 2 cm di atas *pectinate line* (Szyberg dan Marszałek, 2014)

Biopsi rektum telah dianggap sebagai alat diagnostik yang penting dalam diagnosis HSCR, dengan akurasi mencapai 95%. Selain itu, ketika

studi imunohistokimia tambahan dilakukan, diagnosis yang benar terbukti memiliki sensitivitas yang sangat tinggi, hingga 99,7%. Diagnosis yang akurat tergantung pada lokasi biopsi, representatif sampel yang diambil, jumlah spesimen, dan keterampilan ahli patologi. Jika semua kriteria terpenuhi, sensitivitas diagnostik bahkan dapat mencapai 100% (Szyberg dan Marszałek, 2014).

Morbiditas utama dari biopsi rektal terjadi pada 2% pasien. Terlepas dari teknik yang digunakan untuk biopsi, perdarahan yang signifikan dari situs biopsi, perforasi, dan sepsis pelvis jarang terjadi tetapi merupakan komplikasi serius. *Suction Rectal Biopsy (SRB)*, jika diterapkan pada tekanan yang terlalu tinggi, dapat mengambil spesimen biopsi yang lebih besar termasuk lapisan otot yang meningkatkan kemungkinan perdarahan dan perforasi. Ini lebih sering terjadi pada pasien di bawah usia satu tahun karena jaringan yang lebih tipis. Sebagian besar perdarahan setelah *SRB* akan mengalami hemostasis dengan sendirinya (Muisse dan Cowles, 2016).

Pewarnaan imunohistokimia (*IHC*) untuk asetilkolinesterase (AChE) dan calretinin dapat membantu dalam diagnosis, meskipun pewarnaan dengan hematoxylin & eosin (HE) cukup untuk mendokumentasikan ada atau tidaknya sel-sel ganglion (Muisse dan Cowles, 2016). Biopsi reguler untuk studi menggunakan HE hanya membutuhkan fiksasi spesimen dalam formalin buffer pemrosesan standar, sedangkan aplikasi pewarnaan histokimia tambahan untuk AChE membutuhkan spesimen *fresh frozen* yang dibekukan menggunakan

nitrogen cair dan dipotong dengan cryostat untuk proses histokimia. Hiperaktivitas AChE menjadi patognomonik untuk HSCR. Oleh karena itu, pewarnaan *IHC* bersama dengan pewarnaan HE merupakan gold standar di beberapa negara maju dalam mendiagnosis HSCR (Szyberg and Marszałek, 2014).

Pewarnaan HE sampel biopsi rektal dapat menunjukkan fitur yang konsisten dengan HSCR termasuk aganglionosis dan hipertrofi serabut saraf. Biopsi yang memadai dengan lapisan submukosa lebih dari 50% penting dalam membuat diagnosis yang benar. Di negara berkembang, presentasi klinis dan biopsi dengan pewarnaan HE dengan atau tanpa penunjang radiologis cukup untuk diagnosis (Muisse dan Cowles, 2016).

Pewarnaan imunohistokimia Calretinin dapat dilakukan pada sampel jaringan yang difiksasi dengan formalin dan parafin, membuatnya lebih banyak digunakan daripada pewarnaan AChE. Calretinin adalah protein pengikat kalsium yang biasanya ditemukan di neuron enterik dalam plexus submukosa. Calretinin *immunoreactivity* (CRir) meluas dari segmen aganglionik 1-2 cm ke dalam zona transisi dalam HSCR, dan dapat menunjukkan negatif palsu (CRir positif atau *weak staining*) pada pasien HSCR jika biopsi berada dalam zona transisi atau jika segmen aganglionik sangat pendek. Seperti pada pewarnaan AChE, interpretasi CRir dapat menjadi tantangan, terutama jika biopsi diambil dalam zona transisi; Namun hasilnya lebih konsisten, dan hal itu menjadi alasan *IHC* calretinin lebih disukai daripada AChE. CRir adalah pewarnaan tambahan yang berguna,

dan mungkin lebih baik daripada pewarnaan AChE, tetapi bukan substitusi mandiri untuk pewarnaan HE untuk identifikasi sel ganglion dan hipertrofi serabut saraf (Muisse dan Cowles, 2016).

Penanda lain seperti laktat dehidrogenase, nikotinamid adenin dinukleotida fosfat-diaforase, dan suksinat dehidrogenase telah digunakan untuk mengidentifikasi sel-sel ganglion, tetapi memerlukan lebih banyak teknik pewarnaan histologi tingkat lanjut yang membatasi penggunaannya secara luas (Muisse dan Cowles, 2016).

### **(1). *Suction Rectal Biopsy (SRB)***

Teknik dan perangkat untuk melakukan *SRB* yang disederhanakan adalah sebagai berikut: posisikan pasien dalam posisi litotomi, masukkan instrumen biopsi yang dilubrikasi di sepanjang dinding posterior rektum, posisikan lubang untuk pisau pemotong 2 cm di atas linea dentata dan arahkan pisau ke posterior, aplikasikan *suction*, dan pisau pemotong untuk mendapatkan spesimen jaringan. Berbagai set instrumentasi merekomendasikan jumlah hisap yang berbeda dalam penerapannya untuk mendapatkan sampel biopsi. Instrumen yang banyak digunakan, rbi2 (Aus Systems, Australia), merekomendasikan kalibrasi hingga 300 mmH<sub>2</sub>O sebelum digunakan, dan kemudian menarik *plunger* ke 3-5 mL (menggunakan jarum suntik 10 mL), atau idealnya 150 cm H<sub>2</sub>O saat menggunakan manometer (Muisse dan Cowles, 2016).

Meskipun praktik bervariasi pada tiap institusi dan klinisi, biasanya dilakukan pengambilan 2-3 spesimen pada setiap sesi. Pengisapan dapat

diterapkan secara manual melalui jarum suntik atau secara mekanis melalui sistem *suction*, meskipun harus lebih berhati-hati untuk tidak melebihi tekanan pengisapan yang direkomendasikan. Alat biopsi mekanik memiliki keuntungan dengan memperoleh sampel jaringan dalam volume standar. Perangkat *SRB* dapat dibongkar untuk sterilisasi atau dapat berupa instrumen sekali pakai (Muisse dan Cowles, 2016).

*SRB* pada anak yang lebih besar bahkan bayi di atas usia 6 bulan seringkali tidak menghasilkan spesimen jaringan yang memadai untuk analisis patologis. Hal ini mungkin disebabkan oleh *over* distensi dinding rektum, edema mukosa, atau peningkatan jaringan fibrosa, sehingga menyulitkan alat hisap untuk menarik volume submukosa yang adekuat untuk diagnosis. *Suction Rectal Biopsy* dapat dilakukan di perawatan tanpa menggunakan anestesi umum, meskipun sering menghasilkan spesimen jaringan yang tidak adekuat dibandingkan dengan *Full thickness Biopsy (FTB)*. Meskipun spesimen jaringan yang lebih besar dapat diperoleh, *FTB* membutuhkan anestesi umum di ruang operasi dan penutupan jahitan dari lokasi biopsi (Muisse dan Cowles, 2016).

## **(2). Open Full Thickness Biopsy**

Teknik biopsi rektal *full thickness biopsy* terbuka/*open* yang merupakan *gold standar* dalam prosedur diagnosis, memerlukan eksisi bedah dari segmen dinding rektum posterior, mengharuskan pasien untuk tersedasi di bawah anestesi umum untuk penempatan anoskopi atau spekulum, memposisikan pasien untuk visibilitas langsung pada situs

biopsi, dan penutupan jahitan dari defek akibat biopsi untuk hemostasis. Teknik ini bertujuan untuk mendapatkan volume jaringan yang lebih besar dari lokasi yang terkontrol dengan baik. *FTB* sering dilakukan ketika biopsi sebelumnya tidak memadai atau pada anak yang lebih besar (Muise dan Cowles, 2016).

Biopsi rektal yang adekuat didefinisikan memiliki ukuran diameter minimal 3 mm dengan setidaknya satu per tiga ketebalannya adalah submukosa, idealnya setengahnya berupa submukosa. Biopsi pleksus submukosa mencerminkan persarafan yang sama dalam pleksus mienterikus, sehingga mengesampingkan kebutuhan untuk *FTB* tradisional dalam hampir semua kasus kecuali yang kompleks (varian HD, seperti intestinal neuronal dysplasia), yang masih kontroversial. Biopsi rektal harus diperoleh pada 2 cm di atas linea dentata, tetapi biopsi yang diambil terlalu tinggi dapat melewati *HSCR ultra short segment* yang terbatas pada rektum distal (Muise dan Cowles, 2016).

### **(3). Biopsi Rektum per Endoskopi**

Biopsi rektum yang diperoleh secara endoskopi dengan forsep biopsi telah dilakukan sebagai alternatif, dengan tingkat biopsi diagnostik yang dilaporkan melebihi yang dipublikasikan untuk *SRB* sebesar 93%. Prosedur endoskopi membutuhkan setidaknya sedasi prosedural, meskipun untuk prosedur singkat anestesi inhalasi mungkin cukup, dan tidak menunjukkan kelebihan yang bermakna dibandingkan *open FTB*. Meskipun insidensinya lebih kecil, spesimen biopsi rektal per endoskopi

yang tidak memadai standar patologis karena tidak adanya submukosa, memungkinkan false negative dalam diagnosis (Muisse dan Cowles, 2016).

## 9. Diagnosis Banding

Diagnosis banding HSCR termasuk *small left colon syndrome* (terutama pada ibu penderita diabetes), *meconium plug* pada neonatus, atresia kolon, disganglionosis GIT lainnya, *visceral hollow muscular myopathy*, malformasi anorektal dan pseudo-obstruksi idiopatik kronis. Pada anak yang lebih dewasa (umumnya pada usia >1 tahun), diagnosis banding mencakup kondisi seperti *acquired megakolon*, sebagian besar akibat dari fissura ani atau striktur ani/rektal, serta tumor lokal, atau patologi psikogenik lainnya (Moore, 2016)

## 10. Tatalaksana

Tujuan awal penatalaksanaan HSCR adalah resusitasi pasien dan mengatasi obstruksi intestinal. Resusitasi umumnya dilakukan melalui jalur intravena dengan rehidrasi berdasarkan status dehidrasi pasien. Pada banyak pasien, obstruksi intestinal dapat diatasi dengan *rectal washout* yang adekuat dengan salin hangat. Jika obstruksi tertangani dengan cara ini, maka *washout* dapat dilanjutkan sampai pembedahan korektif definitif dapat dilakukan, memungkinkan untuk operasi satu tahap dilakukan dalam periode neonatal. Hal ini memungkinkan untuk tatalaksana dini dan pemulihan fungsi pencernaan normal (Kapur, 2016).

### **a. Leveling Colostomy**

Pasien yang datang terlambat dengan megakolon dan distensi hebat, atau *rectal washout* yang dilakukan tidak efektif, disarankan ditangani dengan diversifesi *leveling colostomi*, sehingga memungkinkan kolon yang mengalami distensi kronis untuk dapat kembali ke ukuran lumen kaliber normal, sebelum dilakukan koreksi bedah definitif. Intra operatif, secara makroskopik, kolon pada pasien dengan HSCR dapat diidentifikasi memiliki segmen aganglionik yang sempit, zona transisi pada sisi proksimalnya yang berkembang dari lumen yang sempit menjadi dilatasi, dan bagian proksimal kolon yang melebar atau dilatasi (megakolon) disertai penebalan dinding usus sebagai hasil dari hipertrofi otot dinding usus. Stoma yang dibuat harus didasarkan pada tingkat usus dengan innervasi normal (Moore, 2016).

### **b. Pullthrough (Operasi Definitif)**

Manajemen pembedahan definitif HSCR menekankan pentingnya reseksi kolon aganglionik dan zona transisi, dengan fitur neuropatologis yang berkorelasi dengan dismotilitas. Jika tersedia fasilitas yang memadai, ahli patologi harus mengidentifikasi fitur histopatologis dari zona transisi dengan pewarnaan hematoxylin eosin dalam penafsiran sampel *frozen sections* intraoperatif untuk memastikan reseksi yang adekuat (Kapur, 2016) dilanjutkan anastomosis ke rektum tanpa mempengaruhi kontinensia. Prosedur *pullthrough* pada HSCR telah mengalami banyak modifikasi sejak



deskripsi pertama oleh Swenson dan Bill pada tahun 1948. Sebagian besar modifikasi ini tetap berpegang pada prinsip reseksi segmen obstruktif aganglionik dan reanastomosis usus normal ke rektum (Moore, 2016). Metode operasi yang paling umum untuk HSCR saat ini adalah prosedur Soave dan Duhamel (Parahita dan Makhmudi, 2018).

Pendekatan *pullthrough* transanal saat ini sedang populer di dunia karena dapat menghindari bekas luka operasi di abdomen, alimentasi lebih dini, dan mempercepat pemulihan pasca operasi. Teknik ini sangat cocok untuk short segment aganglionik. Anastomosis biasanya dengan teknik Soave atau Swenson yang dimodifikasi yang diadaptasi untuk pendekatan anal (Moore, 2016).

Pembedahan definitif merupakan prosedur life saving, tetapi patologi obstruktif distal pasca operasi dapat bertahan pada 10 hingga 15% pasien. Kegagalan untuk mereseksi zona transisi (*pullthrough* zona transisi) adalah salah satu penyebab untuk gejala obstruktif persisten pasca operasi (Kapur, 2016).

Terdapat 3 gambaran histopatologis dari zona transisi yang paling sering teridentifikasi (aganglionosis parsial sirkumferensial, hipoganglionosis mienterikus, dan hipertrofi serabut saraf submukosa). Setiap temuan "primer" ini terbatas pada  $\leq 5$  cm proksimal segmen aganglionik di sebagian besar pasien dengan pengecualian pada segmen aganglionik yang lebih panjang. Tiga fenotipe neuroanatomik lainnya (gangliosklerosis, ganglia mienterikus ektopik, dan ganglionitis eosinofilik) dengan signifikansi

klinis yang belum pasti terdistribusi secara lebih tidak teratur dan seringkali dengan jarak yang lebih jauh. Reseksi rutin setidaknya 5 cm pada usus ganglionik proksimal dari segmen aganglionik dapat mengurangi kejadian *pullthrough* zona transisi. Selain itu, segmen proksimal yang inflamasi menunjukkan probabilitas tinggi bahwa kolon ganglionik normal sisanya juga akan mengalami inflamasi. Karena segmen proksimal tersebut yang dianastomosis ke anus pada prosedur definitif, akibatnya pemulihan pasca operasi anak-anak dengan HSCR ini mungkin tidak memuaskan. Oleh karena itu pemeriksaan *frozen sections* intraoperatif terhadap margin sirkumferensial proksimal reseksi untuk mengeksklusikan ketiga bentuk utama neuropatologi sangat direkomendasikan (Kapur, 2016). Telah disarankan bahwa jaringan kolon yang direseksi dari anak-anak dengan HSCR harus secara rutin diperiksa untuk grading histopatologi dari HAEC (Cheng dkk., 2017).

## 11. Komplikasi

Meskipun kelainan kongenital ini dapat disembuhkan dan terdapat kemajuan yang signifikan dalam pengelolaan kasus ini selama dekade terakhir, pada sebagian besar pasien masih dapat terjadi komplikasi serius yang akhirnya dapat menimbulkan kematian (Gosain dan Brinkman, 2015). Kehilangan cairan dan elektrolit yang berlebihan dapat menyebabkan gangguan metabolisme, khususnya pada penyakit *long segment* dan HAEC. (Moore, 2016).

Komplikasi dini pasca operasi dari HSCR antara lain insufisiensi anastomosis, stenosis rektal, *prolonged* ileus, obstruksi akibat adhesi intestinal, dan retraksi neorektal. Komplikasi luka atau septik lainnya dapat terjadi akibat abses intrapelvic atau presacral yang berhubungan dengan komplikasi anastomosis. Sebagian besar pasien terus mengalami gangguan fungsi intestinal selama bertahun-tahun sebelum dapat mencapai kontinensi normal, terutama terjadi pada pasien dengan sindrom Down yang terkait. Penyebab konstipasi persisten dan gejala obstruktif mungkin terkait dengan kemungkinan residual segmen aganglionik, disganglionosis terkait *ENS*, serta *acquired aganglionosis*, dan penyebab fungsional lainnya. Penyebab lainnya termasuk komplikasi bedah seperti striktur, restriktif cuff setelah *Endo Rectal Pullthrough (Soave)*, atau *retain spur* setelah anastomosis Duhamel, Achalasia sphincter postoperatif yang persisten dapat menimbulkan gejala obstruktif pasca operasi dan sulit ditangani. Upaya dilatasi anal berulang telah menghasilkan keberhasilan yang beragam. Aplikasi topikal pasta gliseriltrinitrat dan injeksi botulin cukup efektif sebagai alternatif (Moore, 2016).

Gejala genitourinaria seperti enuresis, inkontinensia urin, disuria, dan impotensi tidak jarang dan terjadi pada 0-9,7% pasien pasca operasi. Frekuensi terjadinya komplikasi ini terkait dengan teknik bedah yang digunakan, mungkin karena kerusakan saraf pelvic (terutama dengan teknik yang melibatkan diseksi panggul yang ekstensif). Gejala tersebut mungkin

juga terkait dengan gangguan psikologis yang terkait dengan periode rawat inap yang sangat lama dan trauma (Moore, 2016).

Di antara berbagai komplikasi HSCR, *Hirschprung-associated Enterocolitis (HAEC)* bertanggung jawab atas morbiditas dan mortalitas yang paling signifikan (Cheng dkk., 2017). Terjadi pada sekitar 16% kasus dan berkontribusi pada >50% mortalitas dari kondisi ini, yang menunjukkan gejala klinis diare bercampur dan lendir yang berhubungan dengan distensi abdomen dan muntah. Meskipun sebagian besar kasus terjadi selama 2–4 minggu postnatal, kondisi ini juga dapat terjadi pada pasien yang lebih dewasa atau setelah operasi definitif. Diagnosis *HAEC* sangat penting karena membutuhkan tatalaksana dekompresi intestinal segera. *HAEC* dapat menyebabkan megakolon toksik dan perforasi usus. Bahkan hingga hari ini, *HAEC* tetap menjadi komplikasi paling sering pada anak-anak dengan HSCR yang mengakibatkan tingginya insidensi perawatan di rumah sakit dan merupakan penyebab utama mortalitas pada populasi ini (Frykman, 2015).

## **12. Prognosis**

Pasien HSCR yang ditatalaksana dengan tepat dapat hidup sebagai anggota masyarakat yang produktif dengan kualitas hidup yang baik. Pertumbuhan dan perkembangan pasien HSCR sebagian besar berada dalam parameter populasi normal dengan fungsi intelektual mendekati normal. *Outcome* yang buruk dilaporkan pada sekitar 15-30% kasus, terutama pada mereka yang memiliki ekspresi fenotipe sindrom

lainnya. *Outcome* fungsional tergantung pada sejumlah faktor, termasuk panjang segmen aganglionik, prosedur bedah yang dilakukan, ada atau tidaknya komplikasi bedah, serta keadaan sosial, dukungan keluarga, dan anomali terkait. Masalah psikologis diperberat pada mereka dengan dukungan keluarga yang buruk. Konseling genetika penting tetapi harus dilakukan dengan hati-hati. Harus disadari masalah potensial, terutama dalam kasus segmen aganglionik yang sangat panjang atau ekspresi fenotipe sindrom terkait, karena termasuk dalam sejumlah anomali terkait yang berat. Mortalitas jarang terjadi, dilaporkan pada 1,5-2,8% kasus dan tergantung pada prosedur bedah. Mortalitas HSCR mengalami peningkatan pada pasien dengan *HAEC* dan sindrom Down (angka mortalitas mencapai 26%) (Moore, 2016).

### **13. *Hirschsprung-associated Enterocolitis (HAEC)***

#### **a. Definisi**

*Hirschsprung-associated enterocolitis (HAEC)* merupakan komplikasi potensial yang umum dan menjadi penyebab signifikan terhadap angka morbiditas bahkan mortalitas pada pasien bayi dan anak-anak dengan HSCR yang juga mengakibatkan tingginya angka perawatan di rumah sakit (Cheng dkk., 2017; Frykman dkk., 2018; Dore dkk., 2019). *HAEC* ditandai dengan diare eksplosif, distensi abdomen, nyeri kolik abdominal, dan demam. Spektrum klinisnya sangat luas sehingga belum

ada definisi yang jelas tentang *HAEC* atau konsensus definitif mengenai kriteria yang akan digunakan untuk diagnosis (Seller, 2018).

## **b. Epidemiologi**

Insidensi *HAEC* yang dilaporkan bervariasi pada beberapa serial kasus dan berkisar antara 17 hingga 50% dengan seri yang paling kontemporer melaporkan sekitar 30% kejadian pada pasien HSCR (Jiao dkk., 2016; Frykman dkk., 2018). Salah satu faktor utama yang menjelaskan variasi insidens luas ini adalah kurangnya definisi yang disepakati tentang *HAEC*, mengingat adanya tumpang tindih gejala dengan kondisi patologis lainnya (Frykman dkk., 2018). *HAEC* dapat terjadi sebelum prosedur *pullthrough* atau setelah koreksi definitif (Parahita dan Makhmudi, 2018). Insidensi *HAEC* pre-operasi definitif berkisar antara 6 hingga 60% dan dari 25 hingga 37% pada kelompok kasus post-operasi *pullthrough* (Gosain dkk., 2017).

*HAEC* terjadi lebih sering pada tipe *long segment* dengan tipe *TCA* memiliki morbiditas hingga 55,4%. Insidensi *HAEC* meningkat lebih tinggi dengan adanya koeksistensi HSCR dan sindrom down (Jiao dkk., 2016). Mortalitas akibat *HAEC* berkisar antara 1 hingga 10% (Guillaume dkk., 2019).

## **c. Faktor Risiko**

Meskipun semua pasien dengan HSCR berisiko untuk mengalami *HAEC*, beberapa aspek tampaknya terkait dengan peningkatan risiko,

termasuk sindrom down, aganglionosis *long segment*, riwayat *HAEC* sebelumnya, dan obstruksi dari penyebab apa pun (segmen aganglionosis yang tersisa, *pullthrough* zona transisi, dismotilitas setelah *pullthrough*, striktur anastomosis, puntiran pada *pullthrough*, atau *tight muscular cuff* setelah prosedur Soave) (Gosain dkk., 2017; Seller dkk., 2018).

Keterlambatan dalam diagnosis HSCR setelah 1 minggu kehidupan juga telah dikaitkan dengan kejadian *HAEC* yang lebih tinggi (Dore dkk., 2019). Diagnosis varian *long segment* telah dikaitkan dengan peningkatan risiko *HAEC* setelah prosedur *pullthrough*. Aganglionosis segmen yang lebih panjang menunjukkan kerusakan yang lebih besar pada sistem imunitas usus, yang mengarah pada kerentanan yang lebih tinggi dari stasis intestinal dan produksi bakteri yang berpotensi patogen dan *putrefactive* (Parahita dan Makhmudi, 2018). Akan tetapi ekstensi proksimal HSCR sebagai faktor risiko terjadinya *HAEC*, tidak terkait dengan episode *HAEC* yang lebih parah (Dore dkk., 2019).

Anak yang telah mengalami *HAEC* rentan terhadap episode berulang. Tingkat rekurensi yang lebih tinggi dapat dikaitkan dengan persistensi perubahan histopatologis mukosa untuk jangka waktu yang lama bahkan setelah dilakukan *leveling colostomy* atau setelah prosedur *pullthrough* berhasil dilakukan (El-Sawaf dkk., 2013).

#### **d. Patogenesis**

Patogenesis terjadinya *HAEC* masih belum jelas, berbagai teori telah dikemukakan untuk menjelaskan terjadinya *HAEC*, antara lain:

## 1. Obstruksi Mekanik

Pada tahun 1962, Bill dan Chapman mengemukakan bahwa obstruksi mekanik terlibat dalam patogenesis terjadinya *HAEC*. Adanya dilatasi mekanik usus proksimal yang menyebabkan stasis dan penumpukan feses, kemudian terjadi reproduksi patogen yang berlanjut dengan terjadinya iskemia dari mukosa dan invasi bakteri (peningkatan permeabilitas dengan translokasi bakteri) pada penderita HSCR bahkan pada yang telah dilakukan kolostomi. (Holschneider dan Puri, 2008; Gosian dan Brinkman, 2015). Obstruksi kolon bagian distal mengakibatkan hilangnya integritas *barrier* mukosa kolon proksimal, yang memungkinkan patogen intraluminal berpindah melewati permukaan mukosa memasuki sirkulasi. Hal ini berkontribusi pada terjadinya *HAEC* pre-operatif (Jiao dkk., 2016).

Hal ini secara tidak langsung menyatakan bahwa enterokolitis terjadi pada segmen proksimal usus yang memiliki ganglion dan tidak menjelaskan enterokolitis yang terjadi pada segmen distal kolon dari stoma yang mengalami gangguan fungsi. Berdasarkan teori yang dikemukakan Bill dan Chapman, disebutkan bahwa pentingnya mengetahui panjang segmen usus yang aganglionik karena merupakan faktor risiko terjadinya *HAEC*. Dengan demikian berdasarkan postulat tersebut semakin panjang segmen aganglionik mengakibatkan semakin hebat obstruksi proksimal yang terjadi yang akan lebih meningkatkan tekanan intralumen, stasis



bakteri dan dilatasi segmen proksimal (Holschneider dan Puri, 2008; Gosian dan Brinkman, 2015).

## 2. Defisiensi Sukrase

Pada tahun 1973, Ament dan Bill melaporkan sebuah kasus pada seorang anak laki-laki berusia 6 tahun dengan enterokolitis kronik pada penderita HSCR setelah menjalani operasi. Investigasi klinis menunjukkan adanya defisiensi sukrase-isomaltase dan pasien membaik setelah diterapkan diet rendah sukrosa. Hal ini menerangkan bahwa *HAEC* non obstruksi disebabkan kelainan bawaan dalam metabolisme. Diketahui bahwa pasien anak pada kasus tersebut merupakan seorang penduduk Eskimo, dimana 10% dari populasi Eskimo di Greenland menderita intoleransi sukrosa (Holschneider dan Puri, 2008).

## 3. Reaksi *Schwartzman*

Berry dan Frazer pada tahun 1968 menyatakan bahwa *HAEC* diinisiasi oleh reaksi sensitivitas serupa dengan reaksi *Shwartzman* yang disebabkan oleh invasi organisme intralumen ke submukosa (Holschneider dan Puri, 2008).

## 4. Prostaglandin

Sebuah kasus *HAEC* dipresentasikan oleh Lloyd-Still dan Demers dengan diare hebat di mana diketahui memiliki tingkat PGE1 yang tinggi. Diketahui efek *cholestiramin* menurunkan sampai 12 kali lipat kadar prostaglandin E (PgE) dalam cairan kolostomi. Hal ini menunjukkan bahwa

peningkatan aktivitas PgE, enterotoksin, dan malabsorpsi asam empedu mungkin terlibat dalam terjadinya *HAEC* (Holschneider dan Puri, 2008).

#### 5. Kelainan Fungsi Leukosit

Pada tahun 1988, Wilson-Storey dkk, mendalilkan bahwa kelainan fungsi dari leukosit merupakan faktor predisposisi terjadinya *HAEC*. *White blood count* dianalisis dari 9 pasien HSCR dimana 5 diantaranya berkembang menjadi *HAEC* dengan melibatkan 10 pasien kontrol yang sesuai dengan usia penderita. Data tersebut menunjukkan perbedaan yang signifikan antara jumlah neutrofil pada pasien dengan *HAEC*, HSCR, dan kontrol. mereka juga menyebutkan bahwa sel darah putih pada penderita HSCR “lamban” dalam merespon suatu inflamasi (Holschneider dan Puri, 2008).

#### 6. Mukosa Usus yang Imatur

*Blood group-associated antigen Le<sup>b</sup>* normalnya terdapat di usus janin dan tidak ada pada usus berganglion normal. Fujimoto dan Miyano menunjukkan adanya ekspresi kuat dari *Le<sup>b</sup>* yang seragam terdapat pada seluruh kriptas usus yang aganglionik. Ekspresi dalam usus aganglionik ini menunjukkan proliferasi dari sel-sel kriptas imatur, atau bahwa mukosa kolon belum matur dan karenanya menunjukkan perkembangan mukosa stasis dalam fase mukosa janin. Hal ini menunjukkan bahwa kelainan yang mendasari pada lapisan epitel yang ditemukan pada *HAEC*, kemungkinan menjadi penyebab bukan suatu akibat (Holschneider dan Puri, 2008).

## 7. Musin

Pada permukaan epitel intestinal, musin yang tersusun dari protein terglykosilasi membentuk suatu lapisan mukus pelindung. Terlebih di dalam kolon, musin tersusun dalam 2 lapisan, lapisan luar dan dalam. Lapisan luar mukus merupakan habitat mikrobiota dan sangat esensial dalam pembentukan lingkungan mikro intestinal. Lapisan lainnya mencegah permeasi mikrobiota ke dalam jaringan lebih dalam (Jiao dkk., 2016). Sebagian besar musin terdiri dari sulfat, dan sedikit yang mengandung musin netral. Koloni musin tetap dalam kondisi stabil dengan adanya pergantian sel-sel epitel dari kripta dan desulfatisasi musin oleh bakteri (Holschneider dan Puri, 2008).

Abnormalitas jumlah atau komposisi musin, yang diproduksi oleh sel goblet dapat berkontribusi terhadap disfungsi ini. Invasi bakteri di seluruh epitel kolon secara fisiologis dicegah oleh sekresi musin sel goblet, mencegah kerusakan sel epitel. Selain itu, sel-sel Paneth berkontribusi pada produksi musin dengan mensekresi defensin, protein antimikroba yang memperkuat sifat viskoelastik dan defensif dari lapisan intestinal. Hal ini menunjukkan bahwa defisiensi sekresi musin (yang diregulasi oleh sel neuroendokrin submukosa) dapat mempengaruhi predisposisi adherensi organisme enteropatogenik, dengan demikian menyebabkan kerentanan host terhadap infeksi dan konsekuensinya berkontribusi pada perkembangan *HAEC* (Pierre dkk., 2014; Jiao dkk., 2016).

Ciri khas lain yang terkait dengan *HAEC* adalah retensi musin pada mukosa kolon, serta pergeseran dari keasaman musin menjadi netral. Hiperplasia sel goblet dan fungsinya yang berubah telah dilaporkan (Porokuokka dkk., 2019). Teitelbaum dkk. mendeteksi adanya peningkatan musin netral dan penurunan sulfomusin pada HSCR. Komposisi musin yang abnormal akan menyebabkan disfungsi *barrier* musin. Akibatnya, translokasi bakteri dapat terjadi dan terjadi *HAEC* (Jiao dkk., 2016). Teitelbaum dkk. (1989) mengajukan teori bahwa HSCR akan mempengaruhi perubahan musin di kolon yaitu dengan adanya retensi musin dan dilatasi kriptas yang menjadi dasar klasifikasi histopatologi pada kolon penderita HSCR.

Musin disekresikan oleh sel goblet yang terutama terdiri dari protein glikosilasi *MUC family*. Musin di dalam intestinal terutama jenis sekretori MUC-2 dan Muc5AC (Pierre dkk., 2014; Jiao dkk., 2016). MUC-2 telah diketahui sebagai gen ekspresi musin dominan pada usus manusia. Mattar dkk. menyatakan bahwa ekspresi protein MUC-2 menurun signifikan pada pasien HSCR dibandingkan kontrol dan tidak terdeteksi selama periode enterokolitis akut (*HAEC*) (Jiao dkk., 2016).

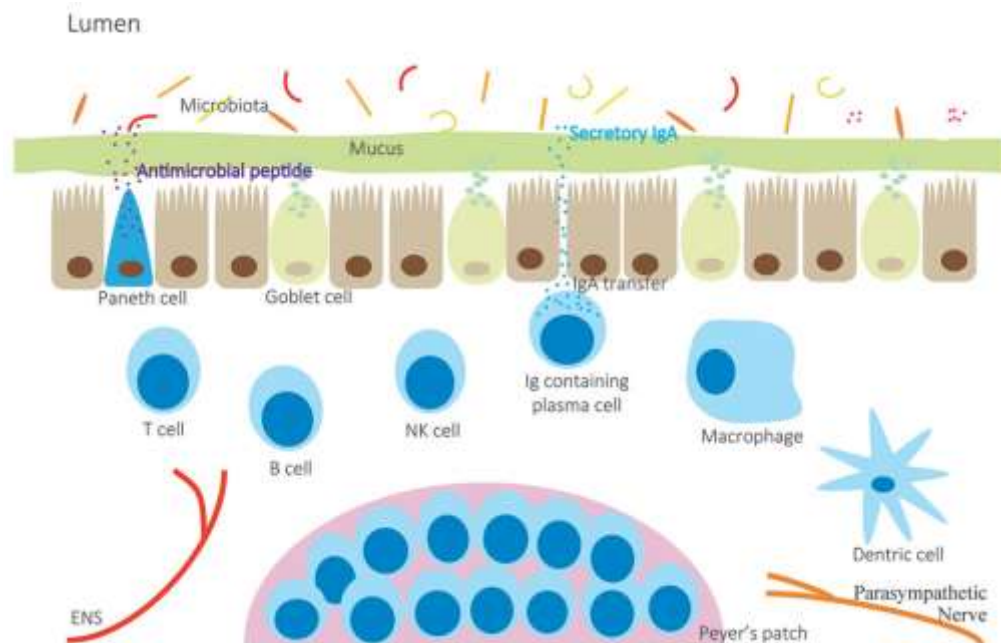
#### 8. Pertahanan Dinding Usus.

IgA merupakan imunoglobulin dominan dalam lumen dinding usus sebagai pertahanan utama imunologi dalam traktus gastrointestinal. Terdapat peningkatan IgM dan IgG yang jelas, tanpa peningkatan IgA di segmen aganglionik dan transisi pada HSCR (Jiao dkk., 2016). Wilson-

Storey dkk. dalam studinya menyatakan bahwa terdapat defisiensi bermakna dari transfer IgA pada seluruh membran mukosa usus bagi pasien dengan *HAEC*. Keadaan ini menghasilkan *mikroclimate* yang berisiko sebagai salah satu kemungkinan penyebab *HAEC* (Holschneider dan Puri, 2008).

#### 9. Motilitas Abnormal dan Makrofag

Suzuki dkk, pada tahun 2004 melaporkan terjadi peningkatan jumlah makrofag tunika muskularis pada enterokolitis yang menunjukkan bahwa makrofag berperan penting dalam inflamasi tunika muskularis. Mereka mendalilkan bahwa adanya peningkatan jumlah dan aktivasi makrofag dapat mengakibatkan kerusakan jaringan interstitial dari sel Cajal, yang menyebabkan gangguan ritme pergerakan intestinal pada daerah ganglia myenterik yang intak. Gangguan pergerakan ini menyebabkan stasis dan pertumbuhan bakteri, yang ditambah abnormal musin, akan meningkatkan translokasi (Holschneider dan Puri, 2008).



Gambar 4. Homeostasis intestinal yang terganggu dengan adanya ketidakseimbangan mikrobiota, perubahan komposisi dan produksi musin oleh sel goblet, serta kelainan sistem imunitas, memicu terjadinya HAEC (Jiao dkk., 2016)

#### e. Mikrobiologi pada HAEC

Banyak simbiosis dan komensal, termasuk bakteri, jamur, dan virus, terdapat pada intestine manusia. Sebagian besar mikrobiota ini adalah bakteri, dengan  $10^{11}$ - $10^{12}$  berada di kolon dan kelompok yang lebih kecil,  $10^5$ - $10^9$  pada usus halus. Organisme tersebut memiliki peran penting dalam mempertahankan homeostasis intestinal dan menjaga fungsi imunitas tubuh yang normal. *Firmicutes* dan *Bacteroidetes* adalah dua filum utama yang terdapat di usus. Mikrobiota sangat penting dalam pengembangan respon imunitas (Jiao dkk., 2016).

Populasi mikrobiome dari lumen usus sebagian besar diregulasi oleh sekresi mukosa. Sel-sel paneth, yang berada di dasar kript intestinal, secara langsung berkaitan dengan mikrobiota dan mempertahankan homeostasis melalui sekresi molekul antimikroba, termasuk sekresi fosfolipase A2 (sPLA2), lisozim, dan defensin/cryptidins. sPLA2 berfungsi untuk merusak membran sel bakteri, baik bakteri gram positif maupun gram negatif. Selain itu, hilangnya produk antimikroba sel Paneth mengakibatkan dysbiosis mikrobioma intestinal yang dapat menyebabkan peningkatan inflamasi jaringan dan kolitis (Pierre dkk., 2014).

Faktor-faktor yang diduga menjadi patofisiologi *HAEC* dapat menciptakan lingkungan yang disfungsional bagi mikrobiom usus, dengan terjadi penurunan kolonisasi bifidobacteria dan lactobacilli, organisme probiotik yang mempertahankan homeostasis mikroba yang dapat menjadi predisposisi *HAEC* (Gosain dan Brinkman, 2015).

Dalam beberapa tahun terakhir, dengan kemajuan perkembangan teknik, sekuensing DNA lebih sering digunakan dalam analisis mikrobiota intestinal. Dalam sebuah studi multisenter Frykman dkk. (2015) mendapatkan tidak hanya bakteri tetapi juga fungi berbeda pada anak-anak *HAEC* dibandingkan dengan anak-anak HSCR tanpa *HAEC*. Mereka menemukan pengurangan pada *Firmicutes* dan *Verrucomicrobia*, dan peningkatan *Bacteroidetes* dan *Proteobacteria*. Varietas fungi jelas berkurang. Secara khusus, *Candida sp.* meningkat, tetapi *Malassezia* dan *Saccharomyces sp.* berkurang. Shen dkk. (2009) menunjukkan bahwa

*Bifidobacteria* berkurang pada kelompok *HAEC* dibandingkan dengan HSCR dan kelompok kontrol, dan mereka juga menemukan bahwa *Lactobacilli* pada kelompok *HAEC* dan HSCR secara nyata menurun dibandingkan dengan kelompok kontrol.

Untuk mempelajari bakteri dari segmen kolon yang berbeda, Yan dkk. (2014) mengumpulkan sampel tinja dari kolon proksimal dan kolon distal ketika prosedur operasi. Kelompok *HAEC* menunjukkan diversitas yang lebih besar dalam komposisi bakteri. Terlebih, kelompok *HAEC* memiliki variasi yang lebih besar pada segmen proksimal daripada di segmen distal. Tetapi dalam kelompok HSCR, bakteri di segmen distal melebihi jumlah daripada di segmen proksimal. Pada HSCR, 46% *Bacteroidetes* dan 21% *Proteobacteria* menempati mayoritas filum. Sebaliknya, pada kelompok *HAEC*, *Proteobacteria* menempati porsi terbesar dengan proporsi sebesar 55%. Diikuti oleh *Firmicutes*, dengan proporsi 18%.

Organisme tunggal penyebab *HAEC* belum terisolasi, tetapi beberapa kontributor potensial, termasuk *Clostridium difficile*, *Escherichia coli*, dan virus telah dikemukakan (Pierre dkk., 2014). *Clostridium difficile* dan Rotavirus sering terdeteksi pada pasien dengan *HAEC*. Secara khusus, toksin sitopatik dari *Clostridium difficile* ditemukan dalam feses dalam persentase yang tinggi secara konsisten pada pasien dengan *HAEC*. Meskipun toksin ini telah terdeteksi pada pasien dengan manifestasi klinis *HAEC* yang parah, mayoritas neonatus sehat dan bayi di bawah 1 tahun



terdeteksi mengandung *Clostridium difficile* di dalam konten feses mereka. Fakta ini menunjukkan bahwa toksin itu sendiri tidak cukup adekuat untuk memicu episode *HAEC* (Gosain dan Brinkman, 2015).

Sebuah studi baru-baru ini melaporkan bahwa probiotik secara signifikan mengurangi kejadian dan mengurangi keparahan *HAEC* (Garg dkk., 2016). Wang dkk. (2015) menggunakan probiotik oral, yang terdiri dari *Bifidobacteria*, *Lactobacilli*, dan *Enterococcus* sebagai tindakan pencegahan *HAEC*. Hasil menunjukkan bahwa probiotik tidak hanya akan mengurangi morbiditas *HAEC* tetapi juga meringankan gejala yang terjadi.

#### **f. Presentasi Klinis**

Enterocolitis merupakan suatu diagnosis klinis, oleh karena itu Elhalaby dkk. mendeskripsikan manifestasi klinis *HAEC*, mengusulkan kriteria diagnostik, dan mendapati karakteristik gejala yang paling sering. Distensi abdomen, diare eksplosif, demam, muntah, perdarahan rektal, letargi, dan syok, dalam urutan frekuensi, merupakan gambaran klinis "klasik". Selain itu, beberapa pasien mungkin mengalami gejala yang kurang spesifik, seperti feses dengan konsistensi sangat lunak atau eksoriasi perianal (Gosain dan Brinkman, 2015).

Pada neonatus, presentasi klinis klasik terdiri dari riwayat konstipasi dari lahir yang berhubungan dengan buang air besar yang berbau busuk dan distensi abdominal progresif. Diare merupakan patognomonik dari enterokolitis yang terjadi pada 93% pasien dengan *HAEC*. Distensi hebat dengan abdomen hipertimpani terjadi pada 32-83%, muntah pada 9-72%,

pireksia pada 12-54%, dan perdarahan per rektal pada 5-9% pasien. Pemeriksaan rektal menggunakan jari atau kateter yang lembut dapat dilakukan baik sebagai diagnostik ataupun terapi dengan karakteristik *explosive foul smelly stool* dan dekompresi gas. Pasien dengan *HAEC* di mana telah menjalani operasi *pullthrough* atau dengan gangguan fungsi stoma akan mengalami gejala yang serupa (Holschneider dan Puri, 2008).

Kasus-kasus ringan, bermanifestasi hanya dengan gejala demam, distensi abdomen ringan, dan diare, seperti infeksi virus gastroenteritis, yang sangat umum terjadi pada anak. Mengingat kesulitan dalam membuat diagnosis pasti, dikombinasikan dengan morbiditas tinggi yang terkait dengan diagnosis yang tertunda atau mis-diagnosis, memulai pengobatan lebih dini akan lebih baik daripada menunda diagnosis dan membiarkan anak kembali dengan tingkat penyakit yang lebih lanjut (Gosain dkk., 2017).

Sistem penilaian *clinical grade* yang dikembangkan untuk *HAEC* mengelompokkan tingkat keparahan *HAEC* ke dalam 3 kategori (Gosain dkk., 2017):

1. Grade I: diare eksplosif ringan, distensi abdomen ringan sampai sedang, tidak ada manifestasi sistemik yang signifikan;
2. Grade II: diare eksplosif sedang, distensi abdomen sedang sampai berat yang berhubungan dengan manifestasi sistemik ringan sampai sedang (mis. Demam, dan takikardia);
3. Grade III: diare eksplosif, distensi abdomen yang jelas, syok atau impending syok.

Tabel 1. Pedoman *clinical grading* diagnosis *HAEC* (Gosain dkk., 2017)

Grade	Deskripsi	Riwayat Klinis	Pemeriksaan Fisik	Radiologi
I	<b>Kemungkinan <i>HAEC</i></b>	Anoreksia	Distensi abdomen ringan	Normal
		Diare		<i>Mild ileus gas pattern</i>
II	<b>Terkonfirmasi <i>HAEC</i></b>	Riwayat <i>HAEC</i> sebelumnya	Demam	<i>Ileus gas pattern</i>
		Diare eksplosif	Takikardi	<i>Air fluid level</i>
		Demam	Distensi abdomen	Dilatasi loop usus
		Letargi	Nyeri tekan abdomen	<i>Rectosigmoid cut-off</i>
III	<b><i>HAEC</i> Berat</b>	Obstipasi	Penurunan perfusi perifer	Pneumatosis
		<i>Obtunded</i>	Hipotensi	Pneumoperitoneum
			Gangguan kesadaran	
			Distensi abdomen hebat	
			Peritonitis	

## g. Diagnosis

### (1). Radiologi

Dalam mendiagnosis, pemeriksaan penunjang yang paling penting adalah *x-ray* abdomen, penggunaannya direkomendasikan dalam keadaan darurat ketika ada kecurigaan klinis *HAEC*. Foto polos abdomen antero-posterior dan lateral decubitus dapat menunjukkan "*cut-off sign*" pada rektosigmoid, penebalan dinding usus, iregularitas mukosa, dilatasi loop usus, pneumoperitoneum, pneumatosis intestinalis, gambaran "*saw tooth appearance*" dinding mukosa yang iregular dan tanda megakolon toksik (Holschneider dan Puri, 2008). Temuan radiografi normal tidak dapat

mengesampingkan *HAEC* (Seller dkk., 2018). X-ray memiliki sensitivitas baik (90%) tapi spesifisitasnya rendah (24%). Barium enema menunjukkan gambaran nodularitas mukosa, ulserasi dan edema, penyempitan *anorectal junction*, dan dilatasi kolon (Holschneider dan Puri, 2008).

Metode lain, seperti USG abdomen atau CT, belum terbukti efektif dan efisien dalam diagnosis *HAEC*. (Seller dkk., 2018). Alat diagnostik lain yang disarankan termasuk endoskopi dan biopsi rektum. Kolonoskopi dapat menunjukkan lesi khas plak seperti enterocolitis pseudomembran sekunder akibat *Clostridium difficile* tetapi harus dilakukan dengan hati-hati karena adanya risiko perforasi. Demikian pula, pada biopsi hisap rektum masih kontroversial dan tidak direkomendasikan pada fase akut *HAEC* karena risiko perforasi yang tinggi (Gosain dan Brinkman, 2015).

## **(2). Skor *HAEC***

Dalam upaya untuk mengatasi kesulitan dalam menegakkan dan menstandarisasi kriteria diagnostik *HAEC*, Pastor dkk. (2009) bersama 27 ahli gastroenterologi dan ahli bedah pediatrik lainnya berpartisipasi dalam proses analisis Delphi, dimulai dengan 38 fitur (riwayat klinis, karakteristik pasien, pemeriksaan fisik, temuan laboratorium, radiologi, dan patologi) dan menyederhanakannya menjadi 16 poin untuk mengembangkan skor *HAEC* (Tabel.2). Meskipun tujuan utamanya adalah standardisasi ukuran hasil *outcome* dalam studi penelitian, juga disarankan bahwa skor batas/*cut-off*  $\geq 10$  adalah indikasi diagnosis *HAEC*. Skor *HAEC* juga dapat memprediksi tingkat keparahan episode *HAEC* (Dore dkk., 2019).

Skor HAEC mencakup 16 poin yang dikelompokkan menjadi empat kategori: riwayat klinis, pemeriksaan fisik, radiografi, dan laboratorium. Evaluasi deskripsi riwayat klinis dan pemeriksaan fisik dilakukan sejak pasien masuk rumah sakit. Temuan radiografi diperoleh dari pemeriksaan radiologi awal dan jika dilakukan evaluasi kedua foto rontgen abdomen. Pemeriksaan laboratorium darah lengkap dianalisis dan leukositosis dengan *shift to left* ditentukan sesuai dengan nilai yang ditetapkan untuk usia dan jenis kelamin pada saat pemeriksaan (Dore dkk., 2019).

Tabel 2. Skor *Hirschsprung-associated enterocolitis* (Pastor dkk., 2009)

HAEC score	Score
<b>History</b>	
Diarrhea with explosive stool	2
Diarrhea with foul-smelling stool	2
Diarrhea with bloody stool	1
History of enterocolitis	1
<b>Physical examination</b>	
Explosive discharge of gas and stool on rectal examination	2
Distended abdomen	2
Decreased peripheral perfusion	1
Lethargy	1
Fever	1
<b>Radiologic examination</b>	
Multiple air fluid levels	1
Dilated loops of bowel	1
Sawtooth appearance with irregular mucosa lining	1
Cut-off sign in rectosigmoid with absence of distal air	1
Pneumatosis	1
<b>Laboratory</b>	
Leukocytosis	1
Shift to left	1
<b>Total</b>	<b>20</b>

Abbreviation: HAEC, Hirschsprung-associated enterocolitis.

Akibat banyak terjadi *underdiagnosis* pada pasien dengan *HAEC*, Frykman dkk. (2018) menerbitkan penelitian dengan validasi berbasis pasien dari sistem penilaian skor *HAEC*, yang mengungkapkan skor *cut-off* yang sangat berbeda dari studi sebelumnya yang menggunakan skenario kasus. Evaluasi kritis terhadap skor *HAEC* tersebut membuktikan bahwa skor *cut-off* yang ditetapkan awal terlampau tinggi, dan menunjukkan bahwa optimalisasi yang jelas dari penggunaan skor *HAEC* dicapai dengan *cut-off*  $\geq 4$  bukan  $\geq 10$  seperti yang telah disarankan sebelumnya. Mereka menemukan bahwa skor *HAEC* yang berbasis pada 16 kriteria klinis dengan *cut-off* 4 akan meningkatkan sensitivitas dan spesifisitas (83,7% dan 98,6%) untuk mendeteksi episode *HAEC*, sedangkan skor *HAEC* dengan *cut-off* 10 yang diinisiasi oleh Pastor dkk. (2009) sensitivitas akan berkurang secara signifikan dalam mendeteksi episode *HAEC*, tetapi memaksimalkan spesifisitas. Dengan kata lain, skor *cut-off* 10 tampaknya terlalu restriktif, dan akan mengeklusikan lebih dari setengah pasien yang diduga *HAEC*. Namun, terdapat korelasi antara *cut-off* inisial skor *HAEC* tersebut dengan tingkat keparahan episode *HAEC* yang ditentukan oleh *LOS* yang diperlukan (Dore dkk., 2019).

Sebagai alternatif, Frykman dkk. (2018) juga mengusulkan skor risiko berdasarkan identifikasi beberapa gejala klinis atau tanda-tanda radiologis, menggunakan 4 dari 16 kriteria dapat ditetapkan sebelumnya, dengan manfaat tambahan berupa kebutuhan data klinis yang lebih sedikit dengan karakteristik kinerja yang serupa dengan skor *HAEC* dengan *cut-*

off 4. Pengembangan skor risiko *HAEC* tersebut dapat membantu dalam menentukan pasien yang memiliki probabilitas lebih tinggi terhadap dugaan terjadinya episode *HAEC*.

Analisis multivariabel yang dilakukan mengidentifikasi bahwa empat kriteria: "diare dengan feses yang eksplosif", "penurunan perfusi perifer", "letargi", dan "loop-loop usus yang dilatasi" paling erat terkait dengan episode *HAEC*. Mungkin tidak mengherankan, kriteria yang diidentifikasi tersebut tumpang tindih dengan 5 gejala *HAEC* yang paling sering dilaporkan oleh Elhalaby dkk. (1995): "distensi abdomen", "diare yang eksplosif", "muntah", "demam" dan "letargi" yang mendukung pentingnya subset kriteria ini dalam mendiagnosis *HAEC*. Sebaliknya, kurangnya asosiasi temuan radiologis dari "sawtooth appearance" dan pneumatosis intestinal kemungkinan merupakan akibat dari insidensi yang rendah pada kelompok ini. Ketika pneumatosis intestinal atau "sawtooth appearance" teridentifikasi pada pencitraan pasien dengan HSCR, biasanya merupakan kasus *HAEC* yang berat.

Tabel 3. Parameter yang dipertimbangkan untuk pengukuran skor risiko *HAEC*. (Frykman dkk., 2018; Dore dkk., 2019)

Multiplication factor	HAEC clinical predictor (1 if present; 0 if absent)	
5×	Diarrhea with explosive stool	Plus
5×	Decreased peripheral perfusion	Plus
5×	Lethargy	Plus
4×	Dilated loops of bowel on AXR	

### (3). Histopatologi

Gambaran histopatologi kolon meliputi dilatasi kriptas, retensi musin, adherensi bakteri enterosit, perubahan produksi keasaman musin menjadi netral, kerusakan epitel, infiltrasi leukosit, ulserasi, dan, pada tahap akhir, nekrosis transmural dan perforasi (Porokuokka dkk., 2019).

*HAEC* yang terjadi pre-operatif dianggap sebagai faktor risiko tinggi untuk terjadinya *HAEC* pasca operasi, yang dapat menjadi masalah yang besar pada anak-anak yang menjalani prosedur definitif, di mana akan meningkatkan durasi rawat inap dan biaya manajemen. Sistem penilaian histopatologis untuk *HAEC*, pertama kali diusulkan oleh Teitelbaum dkk. (1989), telah disarankan sebagai metode yang efektif untuk memprediksi *HAEC* pasca operasi. Peningkatan pemahaman tentang perubahan histopatologis yang terjadi pada *HAEC* pada akhirnya dapat membantu dalam mengembangkan tatalaksana yang lebih efektif.

Tabel 4. Sistem *grading* histopatologi kolon pada HSCR berdasarkan Klasifikasi Teitelbaum (Holschneider dan Puri, 2008)

<i>Grade</i>	Gambaran Histopatologi
0	Tidak ada kelainan
I	Dilatasi kriptas dan retensi musin
II	Kriptitis atau abses dua kriptas
III	Abses kriptas multipel
IV	Debris fibrino purulent dan ulserasi mukosa
V	Nekrosis transluminal atau perforasi



Pada studinya Teitelbaum dkk. (1989) mendapatkan 88% pasien dengan *HAEC* termasuk dalam *grade* III atau lebih, sedangkan 83% pasien tanpa *HAEC* termasuk dalam *grade* II atau kurang. Meskipun tingginya insiden *HAEC* pada infan dengan trisomi 21, histopatologi yang ditemukan seringkali inkonsisten dengan klinis yang tampak. Hal ini mendukung teori di mana menyatakan bahwa pada trisomi 21 terjadi penurunan imunitas yang akan meningkatkan kerentanan terhadap terjadinya *HAEC*. Jika pasien dengan trisomi 21 dieksklusikan dari studi, 100% dari pasien yang mengalami *HAEC* memiliki *grade* histopatologi  $\geq$  III (Holschneider dan Puri, 2008).

Studi Elhalaby dkk. (1995) menunjukkan bahwa (1) temuan histopatologis *HAEC* dapat memprediksi perkembangan klinis, tetapi bukan tingkat keparahan episode *HAEC* yang akan terjadi; (2) grading histologis  $\geq$ II ( $\geq$ 2 abses kripta per high power field) meningkatkan kecurigaan terjadinya rekurensi *HAEC*, sedangkan *grade*  $\geq$ III (multiple abses kripta) menempatkan pasien pada risiko tinggi terjadinya *HAEC* secara klinis ; dan (3) Perubahan histopatologis *HAEC* terjadi pada segmen ganglionik dan aganglionik.

#### **h. Tatalaksana**

Karena penyebab *HAEC* secara umum belum diketahui pasti, pengobatan yang dilakukan berdasarkan empiris dan ditujukan untuk mengurangi gejala akut serta mengelola faktor-faktor yang berkontribusi terhadap patogenesis. Manajemen medis *HAEC* tidak spesifik dan terdiri

dari bowel rest, irigasi rektal/*rectal washouts*, dan terapi antibiotik sistemik dengan metronidazol (Gosain dkk., 2017).

Langkah-langkah penting dalam tatalaksana inisial pasien dengan *HAEC* meliputi resusitasi adekuat dan koreksi elektrolit *urgent*. *Rectal Washouts* harus dilakukan secepatnya menggunakan kateter non rigid dengan lubang-lubang cukup besar di sisinya. *Tube* dilubrikasi terlebih dahulu sebelum diaplikasikan ke dalam rectum melalui anus. Pada pasien *HAEC* yang belum menjalani operasi, tube harus melewati zona transisi. *Rectal washouts*, *rectal tube*, dan dekompresi intestinal harus dilakukan sesegera mungkin, irigasi dengan normal saline sampai efluen jernih akan memberikan dampak positif signifikan. Pasien neonatus khususnya pada tipe *long segment* aganglionik di mana memiliki angka kegagalan *washout* yang tinggi, memerlukan dekompresi emergensi – *leveling colostomy* (Holschneider dan Puri, 2008; Moore, 2016).

Pengobatan dengan puasa dan antibiotik yang ditujukan terhadap spesies gram-negatif dan anaerob harus dimulai sejak awal pada pasien dengan gambaran klinis atau radiografi yang jelas menunjukkan *HAEC*, sementara pasien dengan tanda dan gejala yang kurang spesifik harus tetap dilakukan observasi sambil menunggu penetapan diagnosis akhir. Realimentasi harus segera dilakukan setelah terjadi perbaikan gejala. Tergantung pada tingkat keparahan penyakit, khususnya ketika *Clostridium difficile* terdeteksi dalam feses, *HAEC* dapat diobati secara efektif dengan metronidazole oral atau intravena (10 mg/kgBB, 3 kali sehari untuk pasien

yang lebih tua dari 1 tahun; 7,5 mg/kgBB untuk pasien < 1 tahun). Episode *HAEC* yang lebih hebat membutuhkan antibiotik lain berdasarkan bukti kultur spesifik (Sellers dkk., 2018).

Dalam beberapa kasus yang parah, *support* ventilasi dan perawatan intensif diperlukan. Dalam kasus yang berkepanjangan, dukungan nutrisi parenteral diindikasikan. Dinilai akan lebih baik untuk mengobati kasus yang baru diduga *HAEC* daripada *underdiagnosed* karena morbiditas dan mortalitasnya yang tinggi terkait dengan keterlambatan atau keterlambatan diagnosis (Parahita dan Makhmudi, 2018).

Tabel 5. Pedoman tatalaksana *Hirschsprung-associated enterocolitis (HAEC)* berdasarkan *clinical grading* (Gosain dkk., 2017)

Grade	Disposition	Diet	Antibiotics	Irrigations	Surgery
I	Outpatient	<input type="checkbox"/> Oral hydration	<input type="checkbox"/> PO metronidazole	<input type="checkbox"/> Consider rectal irrigations	
II	Outpatient or Inpatient	<input type="checkbox"/> Clear liquids or NPO <input type="checkbox"/> IVF hydration	<input type="checkbox"/> Metronidazole (PO or IV) <input type="checkbox"/> Consider broad spectrum coverage [ampicillin (IV) and gentamicin (IV) or piperacillin/tazobactam (IV)]	<input type="checkbox"/> Rectal irrigations	
III	Inpatient, possible ICU	<input type="checkbox"/> NPO <input type="checkbox"/> IVF hydration	<input type="checkbox"/> Metronidazole (IV) <input type="checkbox"/> Broad spectrum coverage [ampicillin (IV) and gentamicin (IV) or piperacillin/tazobactam (IV)]	<input type="checkbox"/> Rectal irrigations	<input type="checkbox"/> Proximal diversion for failure to improve with non-operative management <input type="checkbox"/> Exploration for pneumoperitoneum

(PO per oral, NPO *nothing* per oral/puasa, ICU *Intensive Care Unit*, IV intravena, IVF intravena *fluid*)

Dalam kasus yang diklasifikasikan sebagai *grade I* (kemungkinan *HAEC*), manajemen rawat jalan masih dapat diterapkan. Pengobatan

dalam kasus ini harus mencakup metronidazol oral dan hidrasi oral dengan pedialit atau larutan lain yang kaya akan elektrolit. Irigasi rektal untuk *washouts* feses keluar dari usus besar harus dipertimbangkan pada anak yang mengalami distensi abdomen atau yang tidak mampu evakuasi sepenuhnya. Diperlukan pemantauan ketat jika gejala berlanjut ke derajat penyakit yang lebih tinggi (Gosain dkk., 2017).

Dalam kasus yang lebih parah, *grade II* (terkonfirmasi *HAEC*), rawat inap sering diperlukan. Anak-anak ini dikelola dapat dengan *intake clear fluid* atau cairan intravena, dan dekompresi nasogastrik jika terdapat distensi abdomen yang signifikan. *Rectal washouts* sangat efektif, membantu mengatasi stasis tinja. Metronidazol (oral atau parenteral) digunakan untuk mengobati bakteri anaerob, termasuk *Clostridium difficile*, yang telah dikaitkan dengan *HAEC*. Selain metronidazol, antibiotik intravena spektrum luas baik menggunakan kombinasi ampisilin dan gentamisin, piperasilin/ tazobaktam, atau aztreonam (dalam kasus alergi penisilin) harus dipertimbangkan (Gosain dkk., 2017).

Anak-anak dengan temuan yang konsisten dengan *HAEC grade III* (berat), terutama dengan syok, memerlukan perawatan di unit perawatan intensif. Tatalaksana meliputi puasa, resusitasi cairan intravena, *rectal washouts*, dan antibiotik spektrum luas (termasuk metronidazol). Pasien yang tidak mengalami perbaikan mungkin dapat mendapat manfaat dari diversifikasi enterik proksimal. Meskipun jarang, pneumoperitoneum dapat terjadi, yang memerlukan intervensi bedah segera (Gosain dkk., 2017).

Pada *HAEC* rekuren di mana terjadi hingga 56% pasien, dilatasi anal telah direkomendasikan (Holschneider dan Puri, 2008). Meskipun begitu alangkah baiknya jika dilakukan evaluasi tambahan untuk menentukan penyebab yang dapat diidentifikasi. Dalam kasus ini, penting untuk mengevaluasi penyebab obstruksi anatomi atau patologis. Masalah anatomi termasuk striktur anastomosis, anastomosis yang terpuntir atau kinking, megarektum, kelainan pasca prosedur Duhamel, atau Soave. Penyebab obstruksi fungsional, seperti *pullthrough* zona transisi atau retensi aganglionosis, juga harus dipertimbangkan. Pemeriksaan fisik biasanya dilakukan di bawah anestesi dan harus mencakup penilaian yang cermat untuk struktur, keberadaan, dan fungsi *sphincter* anal, ukuran *rectal pouch* (jika ada), dan adanya *Soave cuff* melalui palpasi. Enema kontras menggunakan agen yang larut dalam air dapat mengidentifikasi penyebab obstruksi mekanis. Karena risiko perforasi, kontras enema tidak boleh dilakukan selama episode *HAEC* akut (Gosain dkk., 2017).

Evaluasi tambahan mencakup biopsi rektal untuk mengeksklusikan aganglionosis atau *pullthrough* pada zona transisi. Tinjauan slide patologi dari operasi definitif dapat mengeksklusikan *pullthrough* zona transisi (Gosain dkk., 2017). Pasien dengan hasil biopsi rektal normal mungkin memerlukan sphinterotomi. Wildhaber dkk. menemukan 59% pasien mengalami enterokolitis rekuren, di mana 75% dari pasien tersebut bebas gejala setelah dilakukan myotomi/myektomi posterior. Prosedur harus dilakukan posterior, di atas linea dentata untuk mengurangi risiko kerusakan

sfingter internal. Kemungkinan *redo pullthrough* dapat dilakukan dengan peningkatan hasil fungsional yang diharapkan, jika *myectomy* tidak berhasil (Holschneider dan Puri, 2008).

Jika pada pemeriksaan mengungkapkan etiologi anatomi untuk gejala obstruktif dan *HAEC* berulang, manajemen pembedahan yang diarahkan untuk memperbaiki defek harus dilakukan. Jika tidak ada penyebab anatomi atau patologis yang diidentifikasi, non-relaksasi dari sfingter anal internal dapat menjadi penyebab stasis dengan gejala obstruktif dan *HAEC* berulang pada beberapa pasien, dan dapat dikonfirmasi oleh manometri anorektal. Injeksi toksin *Clostridium botulinum* (Botox/Allergan) pada *intersphincteric groove* telah terbukti menurunkan insiden perawatan rumah sakit pada anak-anak dengan gejala berulang (Gosain dkk., 2017).

Dalam kasus *HAEC* kronis atau rekuren, siklus dekontaminasi dengan metronidazol oral (terlepas dari bukti kultur) disarankan dan digunakan *intermittent* selama 10 hari, dengan pemberian probiotik konsentrasi tinggi secara simultan. *HAEC* refrakter yang parah merupakan masalah serius pada pasien anak. Ketidakmampuan untuk melakukan dekompresi usus secara adekuat atau syok septik yang parah dan tidak terkontrol merupakan indikasi diversifikasi usus yang *urgent* dengan *leveling colostomy* yang dibuat proksimal dari zona transisi (Gosain dkk., 2017).

*Redo Pull-through* jika memungkinkan, dinilai sama efektifnya dengan prosedur primer dalam kaitannya dengan kontinensia dan frekuensi

BAB serta dapat menurunkan episode *HAEC*. (Holschneider dan Puri, 2008).

Manajemen yang paling ideal untuk *HAEC* berupa tindakan preventif. Beberapa penulis telah menganjurkan penggunaan tindakan pencegahan pada populasi pasien tertentu. Langkah-langkah ini termasuk *rectal washout* secara rutin pada periode pasca operasi, pemberian jangka panjang metronidazole oral, penggunaan terapi probiotik, dan diversifikasi enterostomi (Guillaume dkk., 2019). Penggunaan *rectal washouts* termasuk salah satu strategi pencegahan yang paling efektif, karena kontribusinya dalam membatasi distensi kolon dan feses. Perawatan ini telah terbukti efektif dalam mengurangi kejadian *HAEC* pasca operasi dan juga telah direkomendasikan jika tatalaksana bedah tertunda (Cheng dkk., 2017). Direkomendasikan irigasi rektal 2 minggu setelah pembedahan sebanyak 2 kali perhari selama 3 bulan dilanjutkan dengan 1 kali per hari selama 3 bulan selanjutnya. Tindakan ini menurunkan insidensi *HAEC* dari 36% (34 dari 95 pasien) menjadi 10% (4 dari 40 pasien) (Holschneider dan Puri, 2008).

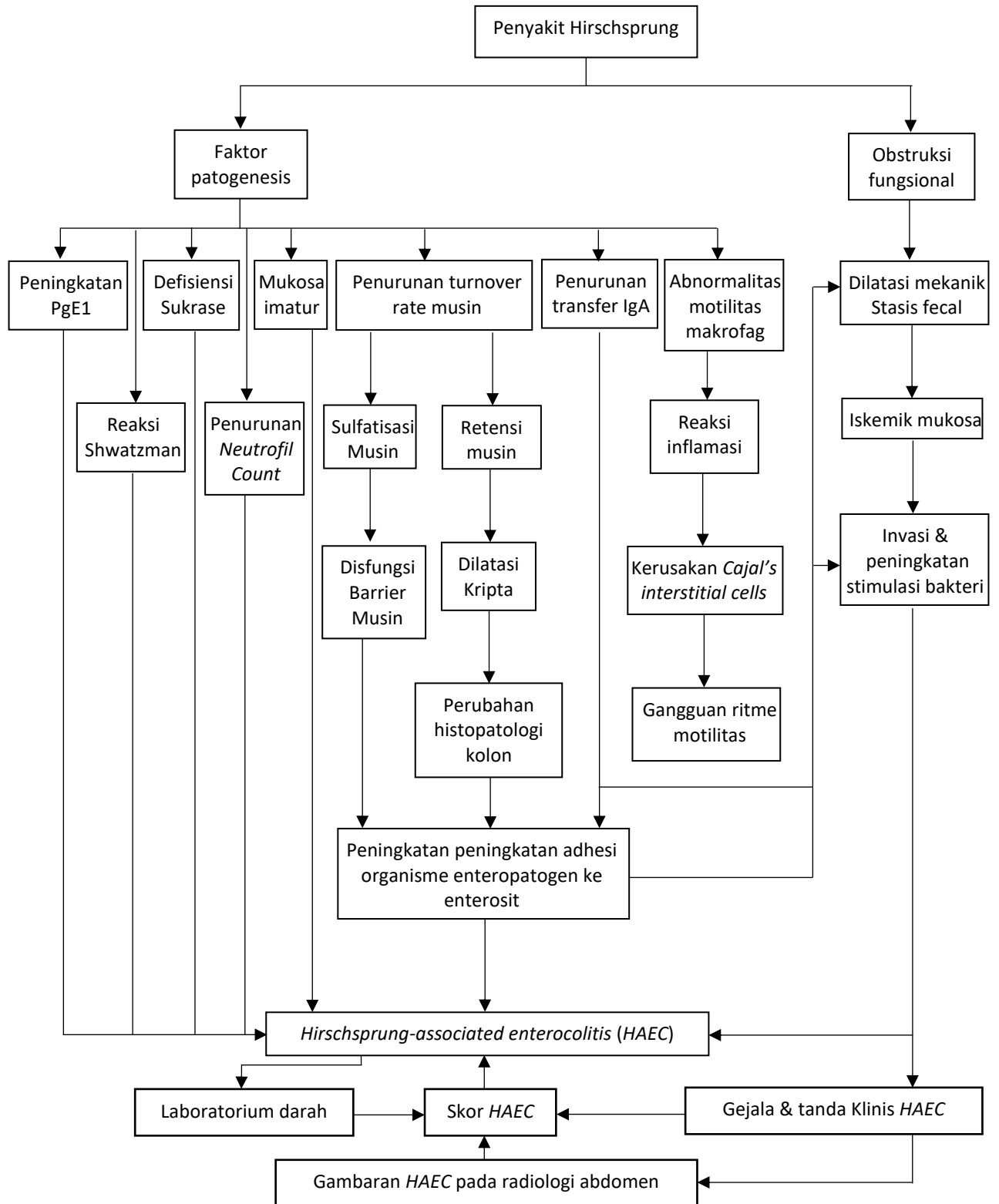
Probiotik dianggap memberi manfaat profilaksis untuk pasien HSCR terhadap *HAEC* (Cheng dkk., 2017). Sebuah uji coba prospektif acak prospektif menemukan bahwa terapi probiotik selama 4 minggu menurunkan kejadian dan tingkat keparahan *HAEC* (Frykman dan Short, 2012).

## **i. Prognosis**

Biaya penatalaksanaan medis pada pasien dengan *HAEC* 2,5 kali lebih tinggi dibandingkan jika hanya menderita HSCR saja. Dalam dekade terakhir, angka mortalitas pada enterokolitis menurun dari 30% menjadi 1%. Terdapat penurunan mortalitas di Jepang dari 6,5% pada tahun 1978 menjadi 0,7% di tahun 1998. Penurunan angka mortalitas ini berhubungan dengan diagnosis dini HSCR (Holschneider dan Puri, 2008).

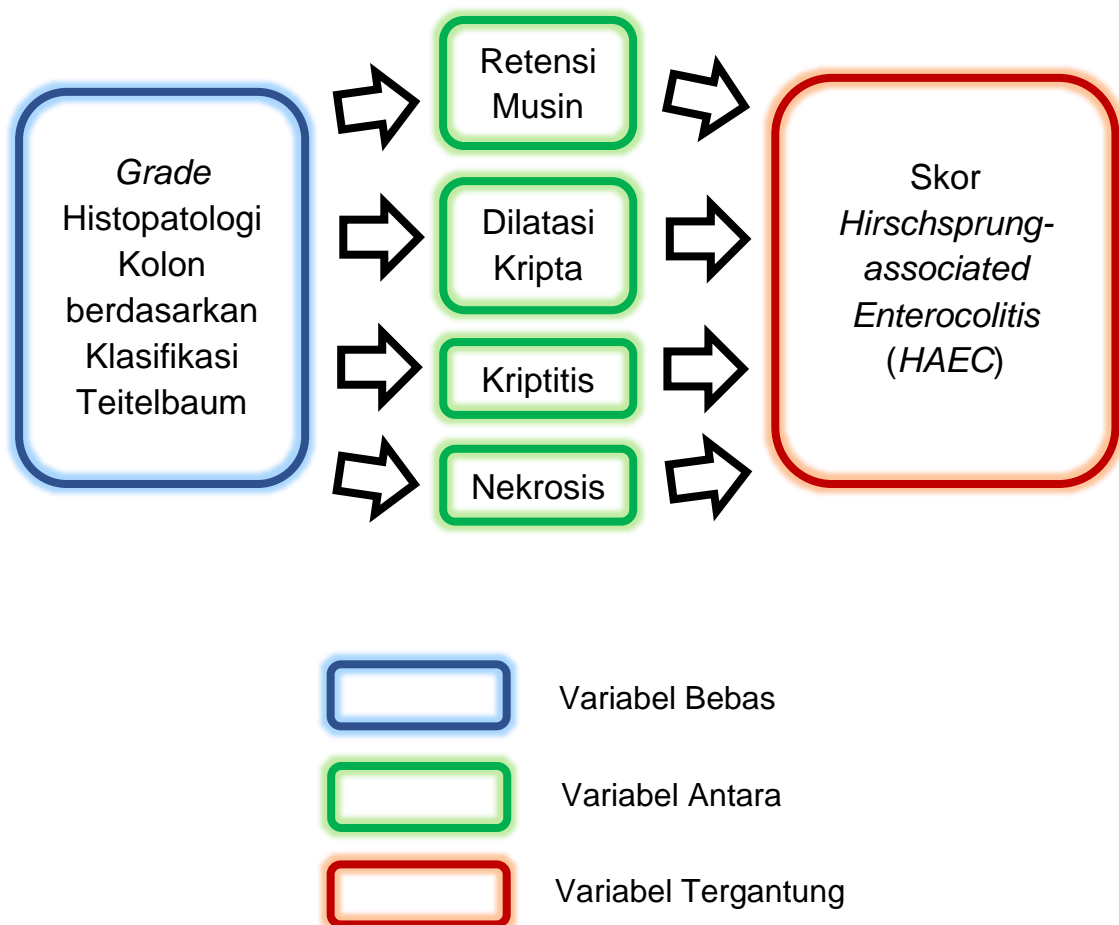


## B. Kerangka Teori



### C. Kerangka Konsep

Kerangka konsep yang dikembangkan dalam penelitian ini adalah seperti pada bagan kerangka konsep berikut :



### D. Hipotesis

Terdapat hubungan antara *grade* histopatologi kolon dengan skor *HAEC* pada anak-anak dengan HRSC.