

KARYA AKHIR

**PERBANDINGAN KADAR SITOKIN INTERLEUKIN 10 PADA PENDERITA
HIRSCHSPRUNG DISEASE YANG MENGALAMI HIRSCHPSRUNG -
ASSOCIATED ENTEROCOLITIS (HAEC) BERDASARKAN GRADE
HISTROPATOLOGI KOLON**

**RELATIONSHIP BETWEEN CYTOKINE INTERLEUKIN 10 WITH DEGREE
OF HIRSCHSPRUNG-ASSOCIATED ENTEROCOLITIS (HAEC) BASED ON
TEITELBAUM HISTOPATHOLOGY COLON CRITERIA**

GLENDY

C104215203



PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp.-1)

PROGRAM ILMU BEDAH

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2021

**PERBANDINGAN KADAR SITOKIN INTERLEUKIN 10 PADA PENDERITA
HIRSCHSPRUNG DISEASE YANG MENGALAMI HIRSCHPSRUNG -**

**ASSOCIATED ENTEROCOLITIS (HAEC) BERDASARKAN GRADE
HISTROPATOLOGI KOLON**

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Spesialis Bedah

Program Studi Ilmu Bedah

Disusun dan Diajukan Oleh

dr. Glendy

C104215203

KARYA AKHIR

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp.-1)
PROGRAM ILMU BEDAH
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2021**

LEMBAR PENGESAHAN TESIS

**PERBANDINGAN KADAR SITOKIN INTERLEUKIN 10 PADA PENDERITA
HIRSCHSPRUNG DISEASE YANG MENGALAMI HIRSCHSPRUNG - ASSOCIATED
ENTERCOLITIS (HAEC) BERDASARKAN GRADE HISTOPATOLOGI KOLON**

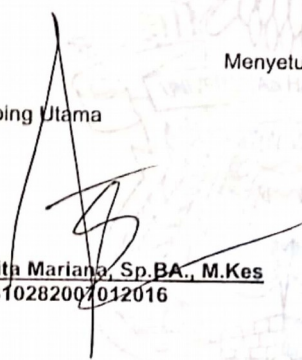
Disusun dan diajukan oleh

Glendly
C104215203

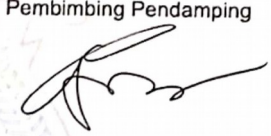
Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi
Program Pendidikan Dokter Spesialis-1 Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin pada tanggal 22 Mei 2021
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui :

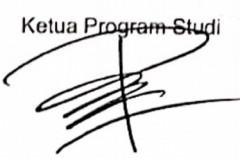
Pembimbing Utama


Dr. dr. Nita Mariana, Sp.BA., M.Kes
NIP. 197310282007012016

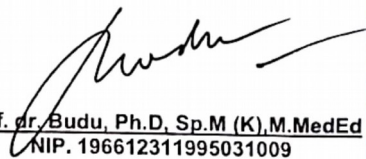
Pembimbing Pendamping


dr. Gita Vita Soraya Ph.D
NIP. 198906092014042001

Ketua Program Studi


Dr. dr. Prihantono, Sp.B(K)Onk.M.Kes
NIP. 197406292008121001

Dekan Fakultas Kedokteran


Prof. dr. Budu, Ph.D, Sp.M (K), M.MedEd
NIP. 196612311995031009

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : dr. Glendy
Nim : C104215203
Program Studi : Ilmu Bedah

Menyatakan dengan sebenar – benarnya bahwa tesis yang saya tulis ini benar – benar merupakan karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat di buktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 10 Agustus 2021

Yang menyatakan,

dr. Glendy

KATA PENGANTAR

Segala Puji dan syukur penulis panjatkan kehadirat Tuhan Yang Maha Esa yang telah melimpahkan segala rahmatNya sehingga penulis dapat menyelesaikan makalah dengan judul “Perbandingan Kadar Sitokin Interleukin 10 Pada Penderita Hirschsprung Disease yang mengalami Hirschsprung-Associated Enterocolitis (HAEC) berdasarkan Grade Histopatologi Kolon”guna memenuhi sebagian persyaratan untuk memperoleh gelar dokter Spesialis Bedah pada Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Bedah Universitas Hasanuddin.

Penulis menyadari kelemahan serta keterbatasan yang ada sehingga dalam menyelesaikan skripsi ini memperoleh bantuan dari berbagai pihak, dalam kesempatan ini penulis menyampaikan ucapan terimakasih kepada :

1. Dr dr Nita Mariana SpBA M.Kes selaku dosen pembimbing yang selalu memberikan waktu bimbingan dan arahan selama penyusunan makalah ini ini.
2. dr. Gita Vita Soraya PhD selaku dosen pembimbing statistik yang telah memberikan dorongan dalam penulisan makalah ini.
3. Dr dr Asvin Nurulita SpPK(K) M.Kes selaku dosen pembimbing,yang telah memberikan masukan dan saran pada penulisan makalah ini
4. Prof dr Farid Nurmantu SpB SpBA(K) selaku pembimbing akademik yang selalu memberikan saya motivasi selama menempuh pendidikan

5. Dr.dr. Prihantono SpB(K) Onk. selaku Ketua Program Studi PPDS Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar
6. Staf pengajar dan pegawai Program Studi Dokter Spesialis Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas segala ilmu, masukan dan bantuan yang telah diberikan kepada penulis
7. Kepada Orang tua dan Keluarga (Istri dan anak – anak penulis) yang sangat saya cintai dan hormati yang tak henti – hentinya memberikan dukungan, doa, nasihat dan memotivasi hingga sampai detik ini penulis tetap kuat dan bersemangat dalam menyelesaikan studi.
8. Teman seperjuangan seluruh peserta PPDS Ilmu Bedah atas semangat dan kerja samanya
9. Serta seluruh pihak yang telah ikut membantu, baik secara langsung maupun tidak langsung. Penulis hanya bisa berdoa, semoga Tuhan YME membalas kebaikan mereka. Amin

Penulis menyadari sepenuhnya bahwa makalah akhir ini masih jauh dari kesempurnaan. Oleh karena itu, penulis memohon maaf bila ada kesalahan dalam penulisan makalah ini. Kritik dan saran kami sangat hargai demi penyempurnaan penulisan serupa dimasa yang akan datang. Besar harapan penulis, semoga makalah ini dapat bermanfaat dan dapat bernilai positif bagi semua pihak yang membutuhkan .

Makassar, 03 Agustus 2021

Penulis

DAFTAR ISI

DAFTAR ISI	i
ABSTRAK	iii
BAB I. PENDAHULUAN	
A. Latar Belakang Masalah	1
B. Rumusan Masalah	4
C. Tujuan Penelitian	4
D. Manfaat Penelitian	4
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	
A. Telaah Pustaka	6
B. Kerangka Teori	40
C. Kerangka Konsep	41
D. Hipotesis	42
BAB III. METODE PENELITIAN	
A. Rancangan Penelitian	43
B. Lokasi dan Waktu	43
C. Populasi dan Teknik Sampel	43
D. Kriteria Inklusi dan Eksklusi	44

ABSTRAK

GLENDY. *Perbandingan Kadar Sitokin Interleukin 10 pada Penderita Hirschsprung Disease yang mengalami Hirschsprung-Associated Enterocolitis (HAEC) berdasarkan Grade Histopatologi Kolon* (dibimbing oleh Nita Mariana, Ahmad Wirawan, dan Gita Vita Soraya).

Penelitian ini bertujuan menilai hubungan kadar sitokin interleukin 10 dengan derajat *Hirschsprung's Disease Associated Enterocolitis*. Penelitian ini tergolong jenis penelitian kohort retrospektif yang melibatkan pemeriksaan 114 penderita kanker payudara dari Januari 2018 hingga Desember 2019. Penderita diikuti secara retrospektif untuk menentukan perkembangan penyakitnya dan kemajuan selama dua tahun diperiksa dengan analisis kelangsungan hidup, terutama mengenai hal yang mereka alami seperti kekambuhan pascaoperasi (DFS) atau telah meninggal sejak didiagnosis (OS). Anak yang menderita penyakit hirschsprung tanpa HAEC dan penyakit hirschsprung dengan HAEC diperiksa derajat HAEC berdasarkan histopatologi kolon dan kadar IL-10 menurut kriteria Teitelbaum. Analisis dilakukan dengan menggunakan perangkat lunak berbasis komputer dan ditentukan dengan analisis regresi. Data diolah dengan uji chi-Kuadrat dan uji Kaplan-meier dengan signifikansi ditetapkan pada $p < 0,05$.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa mayoritas sampel hirschsprung adalah laki-laki karena sebanyak sebelas pasien (73,4%) hirschsprung adalah laki-laki dibandingkan dengan perempuan yang hanya empat pasien (36,6%) dari total 15 pasien yang diteliti. *Grade* HAEC yang paling sering adalah *grade* 3, 4, dan 5 (59,9%). Analisis IL 10 pada hirschsprung tanpa HAEC dan hirschsprung disertai HAEC menggunakan uji-T independen ($p=0,007$) dengan korelasi menunjukkan $r=-0,774$ menggunakan uji Pearson.

Kata kunci: penyakit hirschsprung, HAEC, IL 10



ABSTRACT

GLENDY. *Relationship between Cytokine Interleukin 10 with Degree of Hirschsprung Associated Enterocolitis (HAEC) Based on Teitelbaum Criteria* (Supervised by Nita Mariana, Ahmad Wirawan, and Gita Vita Soraya)

This study is aiming the correlation the correlation between cytokain interleukin 10 with degree of Hirschsprung's disease Associated Enterocolitis. Hirschsprung's disease is developmental disorder of the intrinsic component of the enteric nervous system characterized by the absence of ganglion cells in the myenteric plexus and submucosa in the distal intestine, due to failure of cephalocaudal migration of ganglion cells at 12 weeks gestation, which causes aganglionic conditions in part or the whole of the colon. Hirschsprung Associated Enterocolitis (HAEC) is a cause of morbidity and mortality in Hirschsprung patients. The reported incidence of HAFC varies widely, ranging from 6 to 60% definitive pre-operatively and from 2 5 to 37% postoperatively. Among all researches have been published in international and national journals, there is no study explore the relationship between IL-10 and HAEC degrees. Based on this, the researcher is interested in conducting further studies on the role of IL-10 in HAEC because it has almost similar mechanisms where there is damage to the colon wall.

Children suffering from hirschsprung's disease without HAEC and Hirschsprung's disease with HAEC were examined for the degree of HAEC based on colon histopathology and IL-10 level according to Teitelbaum's criteria, Analysis is performed using computer-based software and determined by regression analysis.

The majority hirschsprung sample is male, where 11 patients (73.4%) of hirschsprung are male compared to female which only 4 patients (36.6%) from a total of 15 patients we studied, most frequent HAEC grade are grade 3.4 and grade 5 (59.97%), analysis IL 10 in Hirschsprung without HAEC and Hirschsprung accompanied by HAEC using the independent t-test ($p = 0.007$) with correlation showed $r = -0.774$ using Pearson test.

Keywords: Hirschsprung disease, HAEC, IL 10



BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Penyakit Hirschsprung merupakan kelainan perkembangan komponen intrinsik pada sistem saraf enterik yang ditandai oleh tidak adanya sel-sel ganglion pada pleksus myenterik dan submukosa di intestinal distal, hal ini terjadi akibat kegagalan migrasi sefalokaudal dari sel ganglion pada minggu ke-12 gestasi, yang menyebabkan kondisi aganglion pada sebagian atau keseluruhan dari kolon. Sel-sel ini bertanggung jawab dalam peristaltik normal. (J Kessmann et al, 2006)

Angka kejadian penyakit hirschsprung secara global 1 : 4400 sampai 1 : 7000 kelahiran hidup. Anak laki-laki memiliki angka kejadian yang lebih besar dibandingkan perempuan dengan perbandingan 4:1. Insiden penyakit Hirschsprung di Indonesia tidak diketahui secara pasti, tetapi berkisar satu diantara 5000 kelahiran hidup. Dengan jumlah penduduk Indonesia 220 juta dan tingkat kelahiran 35 per mil, maka diprediksikan setiap tahun akan lahir 1540 bayi dengan penyakit Hirschsprung. (Corputty et al., 2015; Darmawan,et al., 2010; Grosfeld et al., 2006)

Untuk menegakkan suatu penyakit hirschsprung, dilakukan secara sistematis mulai dari anamnesis, pemeriksaan fisik, hingga pemeriksaan penunjang, berupa pemeriksaan radiologi dan pemeriksaan laboratorium hingga pemeriksaan histopatologi. (J Kessmann et al.,2006)

Komplikasi pra dan paska bedah pada penyakit hirschsprung dapat terjadi cepat atau lambat, meliputi kebocoran anastomosis, stenosis, gangguan fungsi sfingter anal

dan enterokolitis. Angka mortalitas pada penyakit hirschsprung yang tidak mendapatkan penanganan adalah 80%, sedangkan mortalitas yang mendapatkan penanganan angka kematian kurang lebih 30%. (Zuikova et al., 2016). Kematian lebih sering terjadi akibat enterokolitis yang dikenal dengan HAEC (*Hirschsprung's Associated Enterocolitis*). (Surya Dharmajaya et al., 2012)

Hirschsprung's Associated Enterocolitis (HAEC) merupakan penyebab morbiditas serta mortalitas penderita hirschsprung. Insidensi HAEC di seluruh dunia berkisar antara 6-58%, sedangkan angka mortalitas pada HAEC cukup tinggi yaitu antara 6-30. Manifestasi klinis HAEC yang tidak spesifik menyebabkan sering didiagnosis dengan gastroenteritis, sehingga diagnosis HAEC menjadi terlewat atau terlambat. (J Kessmann et al., 2006)

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 et al., 2018)

Insidensi HAEC yang dilaporkan sangat bervariasi, berkisar antara 6 hingga 60% pre-operatif definitif dan dari 25 hingga 37% paska operasi (Gosain et al., 2017). Kurangnya definisi klinis standar telah dikemukakan berkali-kali. Menurut Pastor et al., 2009 bahwa inisiasi penggunaan skor untuk membantu pengukuran outcome dan memprediksi terjadinya HAEC, juga telah disarankan nilai batas/*cut-off* ≥ 10 dalam mendiagnosis hirschsprung.

Jika dilihat dari sudut pandang histologis, HAEC ditandai oleh adanya kriptitis, dengan peradangan yang sangat luas dan infiltrasi neutrofilik dari kriptas. Dalam stadium HAEC ringan, mengandung kriptas dan meretensi musin seperti yang terjadi pada *cystic fibrosis*. Pada stadium HAEC yang lebih lanjut, terdapat perkembangan mikroskopis dari penyakit, yang ditandai dengan abses kriptas, penumpukan 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. 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 et al., 1995; Gosain and Brinkman et al., 2015)

Mikroorganisme seperti bakteri yang berpenetrasi ke permukaan epithelial tubuh, pertama kali akan dihadapi oleh sel maupun molekul yang berperan pada respon imun innate. Fagositosis makrofag bertanggungjawab sebagai pertahanan terhadap bakteri, atau dapat diartikan sebagai reseptor permukaan memiliki kemampuan untuk mengenali maupun berikatan dengan komponen permukaan bakteri. Ikatan molekul bakteri dengan reseptor akan memicu makrofag untuk menelan bakteri, dan juga menginduksi sekresi molekul aktif biologis. Makrofag yang teraktivasi tersebut akan mensekresikan protein yang dilepaskan oleh sel akibat teraktivasi atau yang disebut sitokin. Makrofag terutama berperan dalam fagositosis tahap infeksi kronis serta memiliki fungsi sebagai *Antigen Presenting Cell (APC)* kepada limfosit. Proses ini diperlukan untuk inisiasi respons imun adaptif dari host. Sitokin dan kemokin yang

dilepaskan oleh makrofag sebagai respons terhadap terhadap komponen bakteri akan menginisiasi proses inflamasi. (Shankar et al, 2013)

Sitokin merupakan protein berukuran kecil (~25 kDa) yang dilepaskan oleh berbagai sel sebagai respon terhadap aktivasi stimulus dan induksi respon melalui ikatan terhadap respon spesifik. Sitokin tersebut dapat beraksi secara *autocrine* sehingga mempengaruhi lingkungan pada sel yang melepaskannya, atau secara *paracrine* dengan berpengaruh terhadap sel lain di sekitarnya. Beberapa sitokin juga dapat beraksi secara *endocrine* yang berpengaruh terhadap lingkungan sel di sekitarnya meskipun kemampuannya tergantung saat memasuki sirkulasi maupun waktu paruhnya (*half-life*).

Makrofag memiliki kemampuan mensekresikan beberapa sitokin sebagai respons terhadap patogen antara lain Interleukin 1(IL-1), Interleukin-6 (IL-6), Interleukin 12 (IL-12), Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α), Kemokin IL-8 dan Interleukin 10. (Shankar et al., 2013)

Penelitian yang terbaru mengenai kadar sitokin dalam kaitannya dengan HAEC adalah kadar IL 23 pada HAEC dengan hasil ditemukan bahwa semakin tinggi kadar IL 23 maka semakin tinggi derajat HAEC. Sehingga dapat disimpulkan HAEC adalah *autoimmune disease*. (Mariana et al., 2020)

Sedangkan penelitian yang terdapat di jurnal internasional maupun nasional tentang hubungan antara IL-10 dengan derajat HAEC sampai saat ini belum dapat penulis temukan pernah diteliti, terdapat 3 penelitian yang paling mendekati mengenai hubungan antara IL-10 dan hubungannya dengan inflammasi pada colon pertama penelitian yang dilakukan di Universitas Guelph Ontario Kanada pada tahun 2015,

dimana mereka meneliti kadar IL-10 pada colon babi yang menderita chronic inflammasi dan ulcerative inflammasi dengan pemberian dextran sodium sulfat dengan hasil penurunan kadar IL-10 pada ulcerative chronic yang parah. (Lackeyram et al., 2017). Penelitian kedua di *Academic Medical Center* Amsterdam adalah pencegahan colitis dengan menggunakan IL-10. (van Montfrans et al., 2002) Penelitian yang ketiga lebih maju lagi karena mereka meneliti tentang kemungkinan pemberian *human rekombinan* IL-10 pada *Inflammatori bowel disease*. Menurut Fedorak et al., 2000 bahwa pada tahun 2000 di Universitas Alberta Canada melakukan suntikan *Human rekombinan* IL-10 dengan merek "Tenovil" yang di injeksi secara subkutan pada pasien dengan *crohn's disease* ringan sampai sedang selama 28 hari kemudian di follow up sampai 20 minggu ternyata aman untuk pasien dan memberikan hasil yang memuaskan

Sementara penelitian di Indonesia mengenai IL-10 masih jarang, Namun peneliti menemukan bahwa penelitian yang dilakukan dengan membandingkan kadar IL-10 berdasarkan derajat keparahan dari acne vulgaris. (Rahmayani et al., 2019)

Dengan penelitian yang luas tentang IL-10 pada *crohn's disease* dan *inflammatory bowel disease* membuktikan bahwa sitokin ini adalah marker yang sangat penting pada penyakit yang berhubungan dengan saluran pencernaan dimana bahkan sudah ditemukan Human Injeksi IL-10 untuk pengobatan saluran pencernaan. Berdasarkan hal tersebut peneliti tertarik dalam melakukan studi lebih lanjut tentang peranan IL-10 pada HAEC karena memiliki patomekanisme yang hampir mirip dimana terjadi kerusakan pada dinding colon. Selain itu sitokin anti inflammasi yang cara kerjanya berlawanan dengan sitokin pro inflammasi. Perlu diketahui kadar IL-10 pada

hirschprung disease dibandingkan dengan pasien *hirschprung disease* yang mengalami HAEC untuk menilai kemungkinan ada hubungan antara HAEC dengan kadar Interleukin 10.

1.2 Rumusan Masalah

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

Apakah terdapat perbedaan kadar IL-10 pada penderita *Hirschprung Disease* dan Penderita *Hirschprung Disease* yang mengalami HAEC berdasarkan grade histopatologi menurut kriteria teitelbum

1.3 Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk :

1.3.1 Mengetahui perbedaan kadar IL-10 pada penderita *Hirschprung Disease* dan Penderita *Hirschprung Disease* yang mengalami HAEC berdasarkan grade histopatologi kolon menurut kriteria teitelbum

1.3.2 Mengetahui adanya hubungan IL-10 dengan derajat *Hirschprung Associated Enterocolitis* (HAEC)

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Pengembangan Ilmu

Menambah wawasan pengetahuan mengenai IL-10 dan peranannya dalam *Hirschprung disease*

1.4.2 Manfaat Aplikasi

Sebagai dasar pemanfaatan penggunaan IL-10 pada pasien *Hirschprung Disease* untuk menilai derajat keparahan *Hirschprung Associated Enterocolitis* (HAEC)

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Penyakit Hirschsprung

Penyakit Hirschsprung merepresentasikan kebanyakan penyebab obstruksi usus pada bayi baru lahir. Obstruksi oleh Hirschsprung lebih mengacu pada kondisi obstruksi akibat kegagalan fungsi dan bukan akibat obstruksi mekanik. Hal ini dikaitkan dengan masalah pada gerakan peristaltik akibat tidak adanya sel ganglion pada segmen tertentu. (Peña et al., 2011)

2.1.1 Sejarah

Pada tahun 1888 Hirschsprung melaporkan dua kasus bayi meninggal dengan perut gembung oleh kolon yang sangat melebar dan penuh massa feses. Penyakit ini disebut megakolon kongenitum dan merupakan kelainan yang tersering dijumpai sebagai penyebab obstruksi usus pada neonatus. Pada penyakit ini pleksus mienterikus tidak ada, sehingga bagian usus yang bersangkutan tidak dapat mengembang. ("Grosfeld Pediatric Surgery 6th Edition.pdf," n.d., p. 1534)

2.1.2 Epidemiologi

Insiden penyakit Hirschsprung di Indonesia tidak diketahui secara pasti, tetapi berkisar satu di antara 5000 kelahiran hidup. Jumlah penduduk Indonesia 220 juta dan tingkat kelahiran 35 per mil, maka diprediksikan setiap tahun akan lahir 1540 bayi dengan Hirschsprung. (Corputty et al., 2015)

2.1.3 Etiologi

Penyakit Hirschsprung terdapat migrasi sel *neural crest*, dimana proliferasi, differensiasi, dan proses apoptosis yang berkontribusi terhadap sistem saraf enterik menyebabkan sel ganglion tidak ditemukan dimulai dari anus, dan panjangnya bervariasi ke proksimal. (Jiang et al., 2016)

2.1.3.1 Ketiadaan sel-sel ganglion

Ketiadaan sel-sel ganglion pada lapisan submukosa (Meissner) dan pleksus myenteric (Auerbach) pada usus bagian distal merupakan tanda patologis untuk *Hirschsprung's disease*. Okamoto dan Ueda mengemukakan bahwa hal ini disebabkan oleh karena kegagalan migrasi dari sel-sel *neural crest* vagal servikal dari esofagus ke anus pada minggu ke 5 sampai 12 kehamilan. ("Grosfeld Pediatric Surgery 6th Edition.pdf," n.d., p. 1356)

2.1.3.2 Mutasi pada RET Proto-oncogene

Mutasi pada RET proto-oncogene, yang berlokasi pada kromosom 10q11, telah ditemukan kaitannya dengan *Hirschsprung's disease* segmen panjang dan familial. Mutasi RET dapat menyebabkan hilangnya sinyal pada tingkat molekular yang diperlukan dalam pertumbuhan sel dan diferensiasi ganglia enterik. Gen lainnya yang rentan untuk *Hirschsprung's disease* adalah endothelin-B receptor gene (EDNRB) yang berlokasi pada kromosom 13q22. Sinyal dari gen ini diperlukan untuk perkembangan dan pematangan sel-sel *neural crest* yang mempersarafi colon. (Corputty et al., 2015)

2.1.3.3 Kelainan Immunologi

Kelainan dalam lingkungan mikro pada dinding usus dapat mencegah migrasi sel-sel *neural crest* normal ataupun diferensiasinya. Suatu peningkatan bermakna dari antigen *major histocompatibility complex* (MHC) kelas 2 telah terbukti terdapat pada segmen aganglionik dari usus pasien dengan *Hirschsprung's disease*. (Butler et al., 2013)

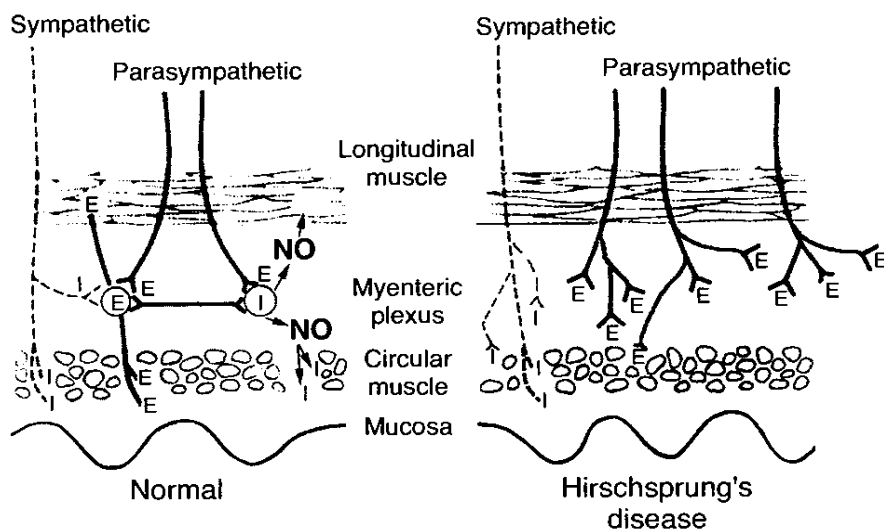
2.1.3.4 Matriks Protein Ekstraseluler

Matriks protein ekstraseluler adalah hal penting dalam perlekatan sel dan pergerakan dalam perkembangan tahap awal. Kadar glycoproteins laminin dan kolagen tipe IV yang tinggi telah ditemukan dalam segmen usus aganglionik. Perubahan dalam lingkungan mikro ini di dalam usus dapat mencegah migrasi sel-sel normal *neural crest* dan memiliki peranan dalam etiologi dari *Hirschsprung's disease*. (Grosfeld et al., 2006)

2.1.4 Patogenesis

Tidak ditemukannya sel ganglion pada submucosa (Meissner plexus) dan intermuscular (Auerbach plexus) pada distal usus, ditandai dengan pemanjangan serabut saraf pada submucosa. Yang merupakan salah satu penanda penyakit ini. Selain itu juga ditemukan peningkatan aktifitas dari asetilkolin. Sekitar 80% kondisi aganglionik ini ditemukan pada segmen rektosigmoid, yang kebanyakan merupakan representasi dari penyakit Hirschsprung. Kondisi tersebut berhubungan dengan spasme pada distal colon dan sphincter anus internal sehingga terjadi obstruksi. Maka dari itu bagian yang abnormal akan mengalami kontraksi di segmen bagian distal sehingga bagian yang

normal akan mengalami dilatasi di bagian proksimalnya. Bagian aganglionik selalu terdapat dibagian distal rectum. Dasar patofisiologi dari HD adalah tidak adanya gelombang propulsif dan abnormalitas atau hilangnya relaksasi dari sphincter anus internus yang disebabkan aganglionosis, hipoganglionosis atau disganglionosis pada usus besar. (Butler Tjaden and Trainor et al., 2013; Grosfeld et al., 2006; Peña and Levitt et al., 2011)



Gambar 1 Skema Representasi Neuroinervasi Usus normal dan Hirschsprung,

I(Inhibisi),NO (Nitrit okside), E(Eksitasi)

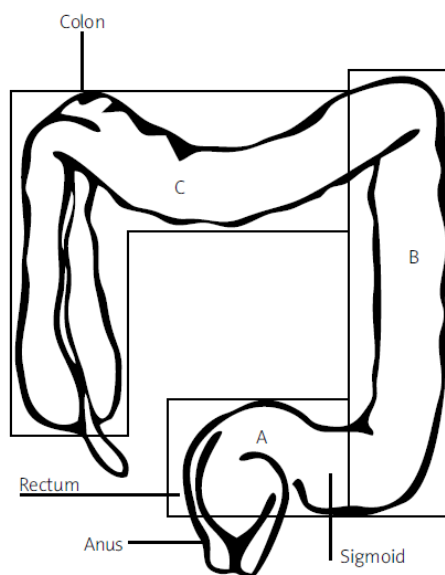
(“Grosfeld Pediatric Surgery 6th Edition.pdf,” n.d., p. 1540)

2.1.5 Klasifikasi

Hirschsprung dikategorikan oleh Grosfeld *et al.*, (2006), berdasarkan seberapa banyak colon yang terkena.

Tipe penyakit Hirschsprung meliputi:

- Ultra short segment: Ganglion tidak ada pada bagian yang sangat kecil dari rectum.
- Short segment: Ganglion tidak ada pada rectum dan sebagian kecil dari colon.
- Long segment: Ganglion tidak ada pada rectum dan sebagian besar colon.
- Total colon aganglionik: Ganglion tidak ada pada seluruh colon dan rectum dan kadang sebagian usus kecil.



Gambar 2 Klasifikasi penyakit Hirschsprung. (A)Short segmen, (A+B) Long segment aganglionik, (A+B+C) Total Colonic Anganglionik

(Gambar disadur dari (Grosfeld et al., 2006)

2.1.6 Diagnosis

2.1.6.1 Anamnesis

Diagnosis penyakit ini dapat dibuat berdasarkan adanya konstipasi pada neonatus. Gejala konstipasi yang sering ditemukan adalah terlambatnya pengeluaran mekonium dalam waktu 24 jam setelah lahir. Gejala lain yang biasanya terdapat adalah: distensi abdomen, gangguan pasase usus, *poor feeding*, vomiting. Apabila penyakit ini terjadi pada neonatus yang berusia lebih tua maka akan didapatkan kegagalan pertumbuhan. Hal penting lainnya yang harus diperhatikan adalah didapatkan periode konstipasi pada neonatus yang diikuti periode diare yang massif, kita harus mencurigai adanya enterokolitis. Faktor genetik adalah factor yang harus diperhatikan pada semua kasus.(Jennifer Kessmann, 2006; J Kessmann, 2006)

2.1.6.2 Gejala klinik

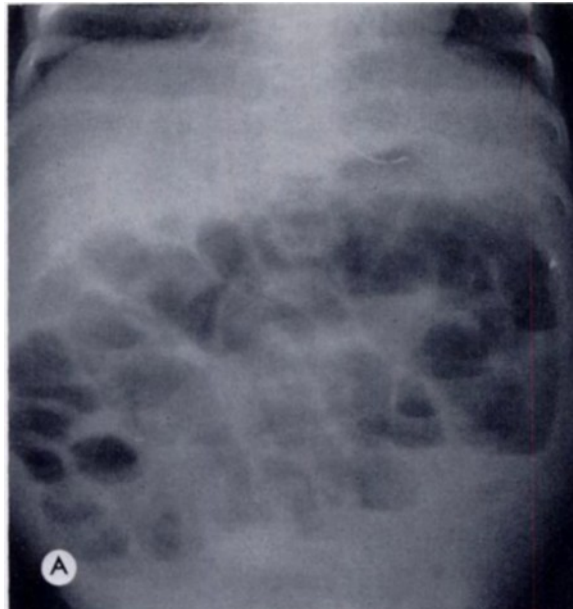
Pada bayi yang baru lahir, kebanyakan gejala muncul 24 jam pertama kehidupan. Dengan gejala yang timbul: distensi abdomen dan bilious emesis. Tidak keluarnya mekonium pada 24 jam pertama kehidupan merupakan tanda yang signifikan mengarah pada diagnosis ini. Beratnya gejala ini dan derajat konstipasi bervariasi antara pasien dan sangat individual untuk setiap kasus. Beberapa bayi dengan gejala obstruksi intestinal komplis dan lainnya mengalami beberapa gejala ringan pada minggu atau bulan pertama kehidupan.

2.1.6.3 Pemeriksaan penunjang

Radiologi

1. Foto polos abdomen

Penyakit Hirschsprung pada neonatus cenderung menampilkan gambaran obstruksi usus letak rendah. Daerah pelvis terlihat kosong tanpa udara. Pada foto polos abdomen neonatus, distensi usus halus dan distensi usus besar tidak selalu mudah dibedakan. Pada pasien bayi dan anak gambaran distensi kolon dan gambaran masa feses lebih jelas dapat terlihat. Selain itu, gambaran foto polos juga menunjukkan distensi usus karena adanya gas.(Schey et al.,1971)



Gambar 3. Foto polos abdomen menggambarkan dilatasi loop -loop usus

(Schey, et al.1971)

2. **Barium enema.**

Pada pasien penyakit Hirschsprung, spasme pada distal rectum memberikan gambaran seperti kaliber/peluru kecil jika dibandingkan colon sigmoid yang proksimal. Identifikasi zona transisi dapat membantu diagnosis penyakit Hirschsprung. Segmen

aganglion biasanya berukuran normal tapi bagian proksimal usus yang mempunyai ganglion mengalami distensi sehingga pada gambaran radiologis terlihat zona transisi. Dilatasi bagian proksimal usus memerlukan waktu, mungkin dilatasi yang terjadi ditemukan pada bayi yang baru lahir. Ada beberapa tanda dari penyakit Hirschsprung yang dapat ditemukan pada pemeriksaan barium enema, yang paling penting adalah zona transisi. Posisi pemeriksaan dari lateral sangat penting untuk melihat dilatasi dari rektum secara lebih optimal



Gambar 4. Gambaran Radiogram dengan kontras Hirschprung

(Schey.et al.,1971)

Anorectal manometry

Pemeriksaan ini dapat digunakan untuk mendiagnosis penyakit Hirschsprung, gejala yang ditemukan adalah kegagalan relaksasi sphincter ani interna ketika rectum dilebarkan dengan balon. (Grosfeld et al., 2006)

Biopsi rektum

Pemeriksaan ini merupakan “gold standard” untuk mendiagnosis penyakit Hirschsprung. Untuk pengambilan sample biasanya diambil 2 cm diatas linea dentate dan juga mengambil sample yang normal, jadi sampel dari yang normal ganglion hingga yang aganglionik. (Darmawan, 2010; J Kessmann, 2006)

Tujuan utama pemeriksaan ini adalah untuk menampilkan adanya sel ganglion pada pleksus mienterik (Auerbach) dan pleksus sub-mukosa (Meissner). Diagnosis histopatologi penyakit ini didasarkan atas absennya sel ganglion pada kedua pleksus tersebut. Disamping itu akan terlihat dalam jumlah banyak penebalan serabut saraf (parasimpatis). Pewarnaan Haematoxylineosin (H&E) merupakan pemeriksaan yang paling sering dilakukan pewarnaan metode ini menggunakan banyak preparat. (Jiang et al., 2016; L and A, 2014)

2.1.7 Diagnosis Banding

Diagnosis banding dari Hirschsprung menurut (Grosfeld et al., 2006; J Kessmann, 2006) adalah:

- 1) Obstruksi mekanik : mekonium ileus, atresia kolon, stenosis usus halus, malformasi anorektal letak rendah.
- 2) Obstruksi fungsional : prematuritas, *small left colon syndrome*, sepsis dan gangguan elektrolit, cretinism, mixedema, konstipasi fungsional, intestinal neuronal dysplasia.

2.1.8 Tatalaksana

2.1.8.1 Terapi Farmakologi

Terapi farmakologik pada bayi dan anak-anak dengan HD dimaksudkan untuk mempersiapkan usus atau untuk terapi komplikasinya. Untuk mempersiapkan usus adalah dengan dekompresi rectum dan kolon melalui serangkaian pemeriksaan dan pemasangan irigasi tuba rectal dalam 24-48 jam sebelum pembedahan. Antibiotik oral dan intravena diberikan dalam beberapa jam sebelum pembedahan. (Grosfeld et al., 2006)

2.1.8.2 Operasi Definitif

Operasi tarik terobos (pull-through) sebagai tindakan bedah definitif pada penyakit Hirschsprung.

2.1.8.2.1 Swenson prosedur

Operasi yang dilakukan adalah rektosigmoidektomi dengan preservasi spinkter ani.

2.1.8.2.2 Prosedur Duhamel

Prinsip dasar prosedur ini adalah menarik kolon proksimal yang ganglionik ke arah anal melalui bagian posterior rektum yang aganglionik, menyatukan dinding posterior rektum yang aganglionik dengan dinding anterior kolon proksimal yang ganglionik sehingga membentuk rongga baru dengan anastomose end to side.

2.1.8.2.3 Prosedur Soave

Tujuan utama dari prosedur Soave ini adalah membuang mukosa rektum yang aganglionik, kemudian menarik terobos kolon proksimal yang ganglionik masuk kedalam lumen rectum yang telah dikupas tersebut.

2.1.8.2.4 Prosedur Rehbein

Prosedur ini tidak lain berupa *deep anterior resection*, dimana dilakukan anastomose end to end antara usus aganglionik dengan rektum pada level otot levator ani (2-3 cm diatas anal verge), menggunakan jahitan 1 lapis yang dikerjakan intra abdominal ekstra peritoneal. (Grosfeld et al., 2006; Peña and Levitt, 2011)

2.1.9 Komplikasi

Kebanyakan pasien yang telah mendapatkan terapi tidak mengalami komplikasi. Adapun komplikasi yang dapat timbul berupa konstipasi dan inkontinensia. Ruptur kolon dan enterokolitis merupakan komplikasi yang serius setelah dilakukan prosedur operasi pada pasien. Angka kejadiannya seitar 17-50 %. (J Kessmann, et al 2006)

2.1.10 Prognosis

Kurang lebih 1% dari pasien dengan penyakit Hirschsprung membutuhkan kolostomi permanen untuk memperbaiki inkontinensia. Umumnya, dalam 10 tahun follow up lebih dari 90% pasien pasca pembedahan mengalami penyembuhan. Kematian akibat komplikasi dari tindakan pembedahan pada bayi sekitar 20%. (Grosfeld et al., 2006; J Kessmann, 2006)

2.2 Hirschsprung Associated Enterocolitis (HAEC)

2.2.1 Definisi

Penyakit Hirschsprung Associated Enterocolitis (HAEC) atau yang dalam bahasa Indonesia disebut penyakit Enterocolitis terkait Hirschsprung merupakan suatu komplikasi dengan etiologi multifaktorial yang dapat menjadi penyebab utama

morbiditas dan mortalitas di antara bayi dengan Penyakit Hirschsprung. (Murphy and Puri, 2005)

HAEC adalah suatu kondisi komplikasi hirschprung dengan manifestasi klasik yang meliputi perut kembung, demam dan feses berbau busuk. Keadaan ini merupakan komplikasi signifikan dan mengancam jiwa dari penyakit Hirschsprung. (Gosain et al., 2017)

Gambaran klinis Hirschsprung bisa bervariasi, termasuk secara langsung yang disebabkan oleh munculnya komplikasi seperti enterocolitis. Kondisi enterocolitis adalah kondisi yang paling ditakuti, karena memiliki patogenesis multifaktorial dan kemungkinan untuk muncul baik pada periode pra-operasi maupun periode pascaoperasi. HAEC merupakan penyebab utama morbiditas dan kematian pada pasien penyakit Hirschsprung. (Parahita et al., 2018)

2.2.2 Epidemiologi

Pada penelitian oleh Sellers et al., 2018, terdapat sebanyak 75 orang pasien yang masuk ke unit gawat darurat dengan HD, dimana 52% diantaranya (39 orang) terdiagnosis sebagai enterocolitis. Secara keseluruhan, diare adalah keluhan yang paling sering muncul (74,7%), diikuti dengan keluhan sakit perut (56,4%), muntah (54,7%), demam (53,3%), distensi abdomen (48%) dan lesu (26,7%).(Sellers et al., 2018)

2.2.3 Faktor Risiko

Banyak peneliti telah mengidentifikasi faktor-faktor predisposisi tertentu terkait dengan pengembangan HAEC, beberapa faktor yang dikemukakan antara lain :

1. Usia saat presentasi klinis : timbulnya gejala dini tampaknya berkorelasi dengan keparahan dan kerentanan HAEC.
2. Anomali terkait sindrom kongenital
3. Masalah pasca operasi : semua komplikasi atau masalah bedah yang menyebabkan risiko obstruksi usus atau gangguan pengosongan usus akan meningkatkan kemungkinan pengembangan HAEC
4. Riwayat pribadi (episode HAEC sebelumnya): pasien yang memiliki riwayat HAEC sebelumnya berisiko lebih tinggi untuk mendapat kekambuhan penyakit.
5. Luasnya aganglionosis : pasien dengan HSCR yang sangat panjang, contohnya Aganglionosis Kolon Total, memiliki kemungkinan lebih tinggi menjadi HAEC baik sebelum operasi maupun setelah operasi dengan insiden keseluruhan mendekati 50%.
6. Masalah lain yang diperdebatkan
7. Jenis pull-through : saat ini, tidak ada bukti korelasi yang signifikan antara tipe pull-through dan kejadian HAEC.
8. Jenis Kelamin : beberapa Penulis menyarankan agar perempuan lebih besar risiko mengembangkan HAEC tetapi yang lain gagal menunjukkan hal ini korelasi.
(Rossi et al., 2014)

2.2.4 Patogenesis

Meskipun telah diketahui bahwa HAEC dapat menjadi penyebab utama morbiditas dan mortalitas dalam HD, patofisiologi HAEC hingga saat ini masih belum sepenuhnya

dimengerti. Penelitian oleh menyimpulkan beberapa jalur patomekanisme terjadinya HAEC, antara lain yaitu: (Murphy et al, 2008)

1. Obstruksi

Bill dan Chapman berpendapat pada tahun 1962 bahwa obstruksi mekanik adalah sebab patogenetik untuk terjadinya HAEC. Hal ini terjadi oleh karena dilatasi mekanis usus proksimal yang mengarah ke pemuatan dan stasis tinja yang mengakibatkan iskemia mukosa dan invasi bakteri yang disembuhkan dengan kolostomi

2. Kekurangan sukrase

Pada tahun 1973 Ament dan Bill menyajikan kasus seorang anak laki-laki 6 tahun dengan enterokolitis kronis setelah operasi HD. Investigasi klinis mengungkapkan adanya defisiensi sucrase-isomaltase kemudian anak sembuh setelah pemberian diet rendah sukrosa.

3. Reaksi Shwartzman

Berry dan Fraser pada tahun 1968 menyatakan bahwa HAEC dapat terjadi dengan diawali oleh reaksi sensitivitas yang mirip dengan reaksi Shwartzman yaitu suatu proses yang disebabkan oleh invasi intraluminal organisme yang menyerang submukosa usus.

4. Prostaglandin

Satu kasus dilaporkan oleh Lloyd-Still and Demers mengenai enterocolitis Hirschsprung dengan diare tidak responsif yang fulminan mengungkapkan keterlibatan tingginya level PgE1 dalam patomekanisme.

5. Fungsi leukosit yang rusak

Pada tahun 1988 Wilson-Storey et al., mendalilkan bahwa fungsi sel darah putih yang rusak mungkin menjadi faktor predisposisi untuk HAEC.

6. Mukosa yang belum matang

Fujimoto menunjukkan ekspresi dalam usus aganglionik dapat menunjukkan proliferasi sel-sel crypt yang belum matang atau bahwa kolon mukosa belum matang dan karenanya mukosa bertahan dalam tahap janin.

7. Musin

Kelainan dalam jumlah atau komposisi dalam musin, yang diproduksi oleh sel usus dapat berkontribusi untuk keadaan disfungsi organ akibat HAEC. Lendir berfungsi untuk membuat lapisan primer tipis dalam melawan invasi bakteri dan mencegah dari kerusakan sel epitel. Di sisi lain, sel-sel Paneth juga terlibat dalam produksi lendir melalui jalur sekresi defensin. Hal ini menunjukkan dengan baik bahwa kekurangan sekresi musin (yang diatur oleh sel neuroendokrin sub mukosa) dapat menjadi predisposisi untuk invasi organisme enteropatogenetik, sehingga dapat meningkatkan infeksi dan akibatnya berkontribusi pada pengembangan HAEC. (Rossi et al., 2014)

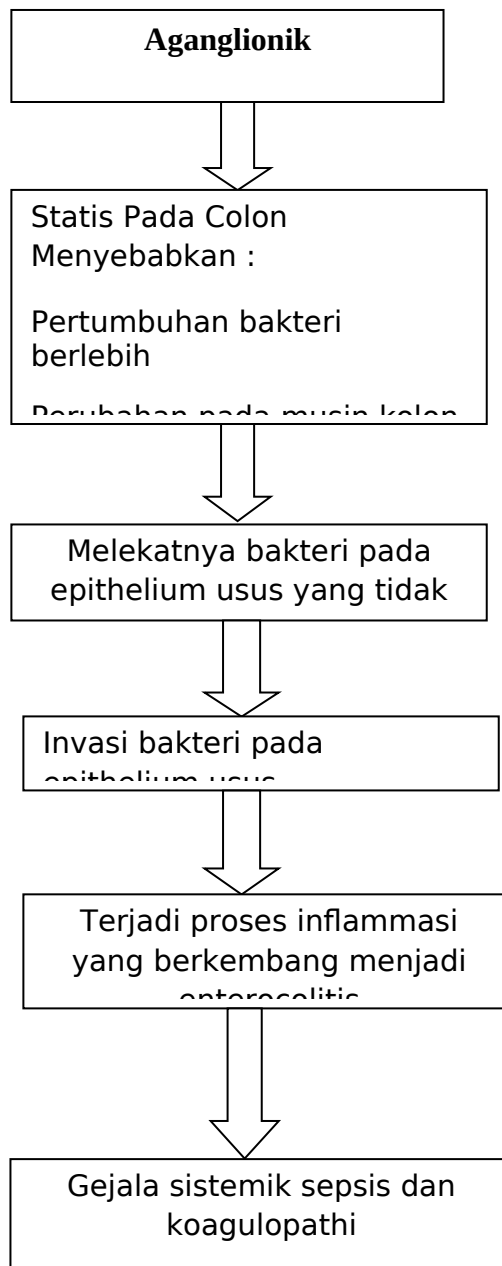
8. Pertahanan dinding usus

Imunoglobulin sekretori IgA menyediakan utama penghalang imunologis di saluran pencernaan. IgA adalah imunoglobulin yang mendominasi pada semua tingkatan dalam saluran usus baik di lumen dan di dalam dinding. Albanese et al., menunjukkan bahwa IgA yang disekresikan berikatan dengan bakteri dan

mencegah translokasi bakteri melintasi suatu segmen utuh dari jaringan usus yang layak.

9. Motilitas dan makrofag abnormal

Di Jepang, Suzuki et al., menggunakan reseptor endothelin tikus sebagai model untuk HD segmen panjang, karena mereka memiliki mega ileum proksimal ke daerah aganglionik terbatas. Mereka menunjukkan bahwa jumlah makrofag meningkat pada tunica muscularis yang menunjukkan hal itu makrofag dapat memainkan peran penting dalam radang tunica muscularis pada tikus. Mereka mendalilkan bahwa peningkatan jumlah dan aktivasi makrofag dapat menyebabkan kerusakan pada pengantara sel-sel jaringan cajal yang mengarah ke usus yang tidak teratur di daerah usus, di mana myenteric ganglia masih utuh. Gerakan yang tidak teratur ini mungkin mendorong terjadinya stasis, pertumbuhan bakteri dan peningkatan translokasi lendir yang abnormal.



Gambar 5. Patofisiologi HAEC diambil dari
("Grosfeld Pediatric Surgery 6th Edition.pdf," n.d., p. 1529)

2.2.5 Diagnosis

Diagnosis klinis HAEC sering didasarkan pada gejala subjektif yang tidak spesifik termasuk distensi abdomen dan diare. Gejala-gejala ini sering tumpang tindih dengan penyakit lain yang adalah umum selama masa kanak-kanak. (Halleran et al., 2019)

Pada tahun 2009, Pastor et al menggunakan metode Delphi untuk mencapai konsensus di antara panel para ahli mengenai diagnosis klinis dan radiografi HAEC, hal ini tergambar sebagaimana table berikut:

Table 1. Skor penetapan diagnosis HAEC (Pastor et al., 2009)

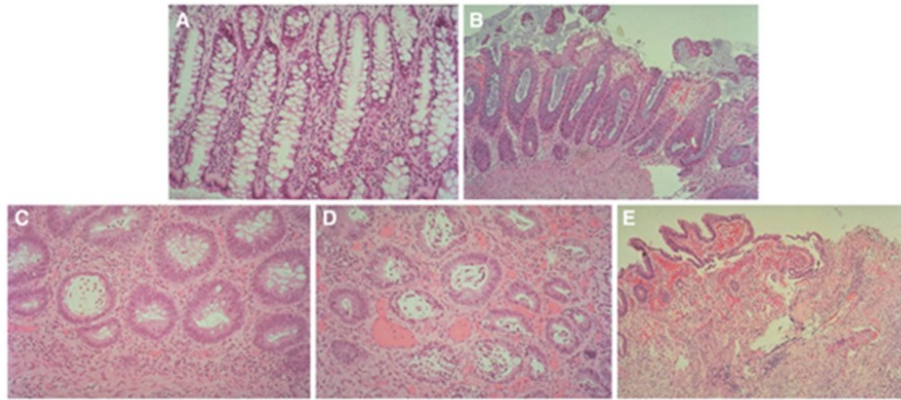
HAEC score	Score
History	
Diarrhea with explosive stool	2
Diarrhea with foul-smelling stool	2
Diarrhea with bloody stool	1
History of enterocolitis	1
Physical examination	
Explosive discharge of gas and stool on rectal examination	2
Distended abdomen	2
Decreased peripheral perfusion	1
Lethargy	1
Fever	1
Radiologic examination	
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
Laboratory	
Leukocytosis	1
Shift to left	1
Total	20

Meskipun tujuan utamanya adalah menciptakan skor untuk membantu mengukur hasil, penilaian ini juga menyarankan cut-off skor 10 sebagai indikasi diagnosis HAEC.

Menurut Teitelbaum, berdasarkan kelainan histopatologi yang ditemukan pada penderita HAEC dapat dikelompokkan seperti tampak pada tabel 2 dan gambar 6. Perubahan histopatologi ini menunjukkan mudahnya organisme masuk kedalam enterosit dan melepaskan toksin yang dapat menyebabkan timbulnya peradangan mukosa.(Demehri et al., 2013)

Tabel 2 *Grading System* berdasarkan kelainan histopatologi (Murphy and Puri, 2005)

Tingkatan	Histopatologi
0	Tidak ada kelainan
I	Dilatasi kriptas dan retensi musin
II	Kriptitis atau abses dua kriptas
III	Abses kriptas multiple
IV	Debris fibrinopurulent dan ulserasi mukosa
V	Nekrosis transluminal atau perforasi



Gambar 6. Biopsi kolon yang menunjukkan HAEC

(Sunggiardi et al., 2020)

2.2.6 Pemeriksaan Penunjang

Radiologi diagnostik dengan kontras enema adalah pemeriksaan penunjang yang dianggap cukup kuat untuk menegakkan diagnosis. Foto polos abdomen kadang telah diperoleh sejak pasien berada di kamar bayi atau sejak dirawat di unit perawatan intensif neonatal dengan kemungkinan memberikan informasi berupa gambaran pola gas usus nonspesifik yang mengarah pada tanda-tanda obstruksi usus distal dengan loop usus yang melebar. Kontras enema dapat menunjukkan zona transisi atau perubahan ukuran kaliber. (Muisse Cowles et al, 2016)

2.2.7 Interleukin 10

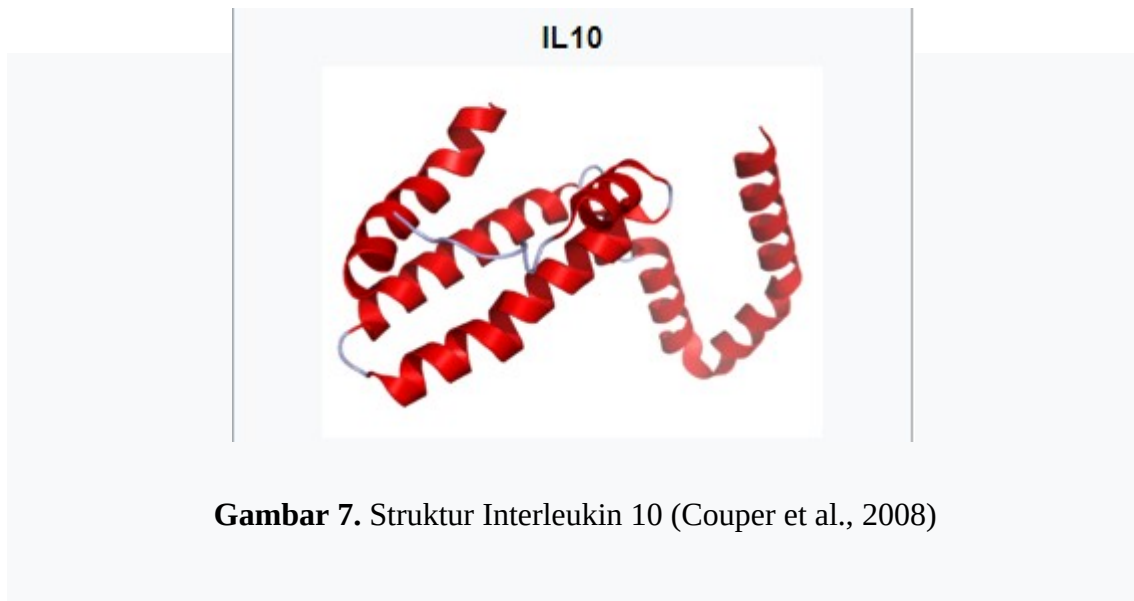
IL-10 merupakan sitokin anti-inflamasi. Selama infeksi IL-10 berperan dalam menghambat aktivitas sel Th1, sel NK, dan makrofag, yang semuanya diperlukan untuk pembersihan patogen yang optimal tetapi juga berkontribusi terhadap kerusakan jaringan. Oleh sebab itu, IL-10 dapat menghambat pembersihan patogen dan

memperbaiki imunopatologi. Terdapat berbagai macam sel yang dapat menghasilkan IL-10, dengan sumber utama IL-10 yang bervariasi dalam jaringan yang berbeda atau selama tahap akut atau kronis suatu infeksi yang sama. (Couper et al., 2008)

Karakteristik Molekuler IL-10

a. IL-10

Protein IL-10 adalah homodimer; masing-masing sub unitnya memiliki panjang 178-asam amino. IL-10 diklasifikasikan sebagai kelas-2 sitokin, yang termasuk di dalamnya adalah IL-19, IL-20, IL-22, IL-24 (Mda-7), IL-26 dan interferon tipe-I (IFN-alpha, beta, epsilon, kappa, omega), tipe-II (IFN gamma) dan tipe-III (IFN-lambda, juga dikenal sebagai IL-28A, IL-28B, dan IL-29). (Couper et al., 2008)



Gambar 7. Struktur Interleukin 10 (Couper et al., 2008)

b. Hubungan antara IL-10 dan *Hirschprung Associated Enterocolitis*

Hirschprung adalah penyakit autoimmune, munculnya fungsional obstruksi disebabkan oleh kelainan genetik karena absennya sel ganglion pada plexus auerbach

dan plexus meissner pada penyakit hirschprung yang menyebabkan pertumbuhan bakteri pathogen yang berlebihan. Infeksi pada jaringan dapat menjadi pemicu dari respon imun lokal, yang dapat menyebabkan peningkatan produksi co-stimulator dan sitokin oleh antigen presenting cell (APC). APC mengaktifkan jaringan yang dapat menstimulasi autoreactive sel T yang bertemu dengan jaringan autoantigen. Proses inflammasi yang terdapat pada HAEC dapat menstimulasi sitokin pro inflammasi seperti IL-23. (Mariana et al., 2020)

Imun system yang menyerang lapisan dari usus pencernaan dapat menyebabkan inflammasi kronis pada saluran pencernaan, Peradangan pada saluran pencernaan yang berulang dapat mengakibatkan kerusakan pada sistem imunitas mukosa usus, immature dari pelindung saluran pencernaan. Dan disbiosis dari mikroorganisme dalam usus. Hal ini dapat menyebabkan diare, BAB berdarah yang berbau busuk, nyeri perut, demam, penurunan berat badan, bahkan syok. (Mariana et al., 2020)

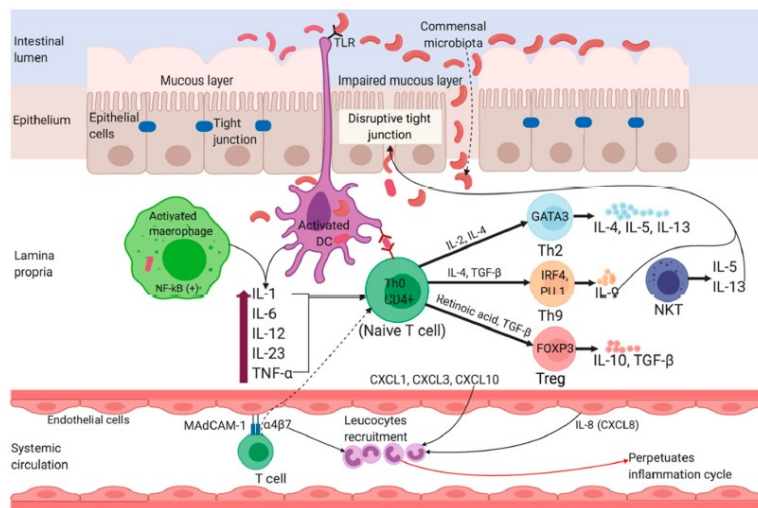
Peningkatan sitokin pro inflammasi akan memicu pelepasan dari sitokin anti inflammasi seperti IL-10. Penelitian dari Bratt dkk pada 2003, dikatakan pada pasien dengan ulcerative colitis terdapat peningkatan serum IL-23, secara garis besar peranan IL-10 pada HAEC adalah :

- a) IL-10 yang diproduksi oleh makrofag dibutuhkan oleh sel T regulasi yang mencegah terjadinya colitis disebabkan oleh transfer CD4+CD45RB+ T cells dimana IL 10 menghambat aktivasi zat tersebut.
- b) studi menunjukkan bahwa IL-10 dapat mengatur 317 respon dengan membatasi ekspresi IL-23 yang dihasilkan dari DC dan makrofag yang menyerang lapisan

dari usus pencernaan sehingga dapat menyebabkan inflamasi kronis pada saluran pencernaan. (Iyer and Cheng, 2012)

Hal ini sejalan dengan penelitian terbaru yang dilakukan oleh Nita Mariana dkk, bahwa ekspresi dari serum IL-23p19 secara signifikan meningkat pada mukosa *chrohn disease* dibandingkan dengan ulcerative colitis ataupun yang normal. Sehingga kesimpulan dari penelitian tersebut bahwa terdapat peningkatan dari serum IL-23 pada pasien dengan HAEC dibandingkan dengan yang pasien normal. Dan semakin tinggi ekspresi serum IL-23 maka semakin tinggi derajat HAEC (Mariana et al., 2020)

Mengingat kurangnya data dan minimnya penelitian tentang korelasi antara IL 10 dan *Hirschprung Disease*. Oleh karena itu maka peneliti mencoba mengambil bagan dan patofisiologi dari Inflammatory Bowel Disease dengan sitokin karena memiliki kedekatan karakteristik penyakit dengan *Hirschprung disease*. (Yeshi et al., 2020)

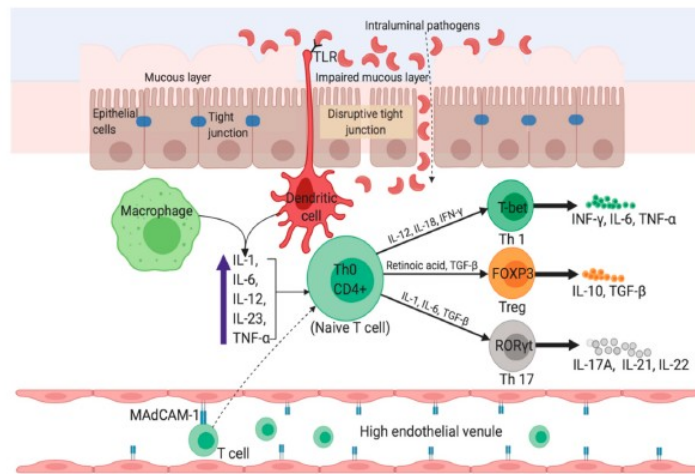


Gambar 8.

Patofisiologi

Ulcerative colitis

(Yeshi et al., 2020)



Gambar 9.

Patofisiologi

Crohn's Disease

(Yeshi et al., 2020)

2.2.8 Terapi

Intervensi profilaksis

Untuk pengobatan profilaksis HAEC, beberapa studi telah menganjurkan untuk pencucian dubur secara rutin atau mengalihkan enterostomi pada populasi tertentu. Karena sistem kekebalan tubuh yang belum matang, bayi dianggap berisiko lebih tinggi terkena HAEC dan oleh karena itu memerlukan penilaian yang lebih sering. Pencucian dubur secara rutin akan mengurangi stasis dari bakteri feces, sehingga membatasi distensi kolon dan pemberian probiotik untuk mencegah colitis. (“Grosfeld Pediatric Surgery 6th Edition.pdf,” n.d., p. 1536)

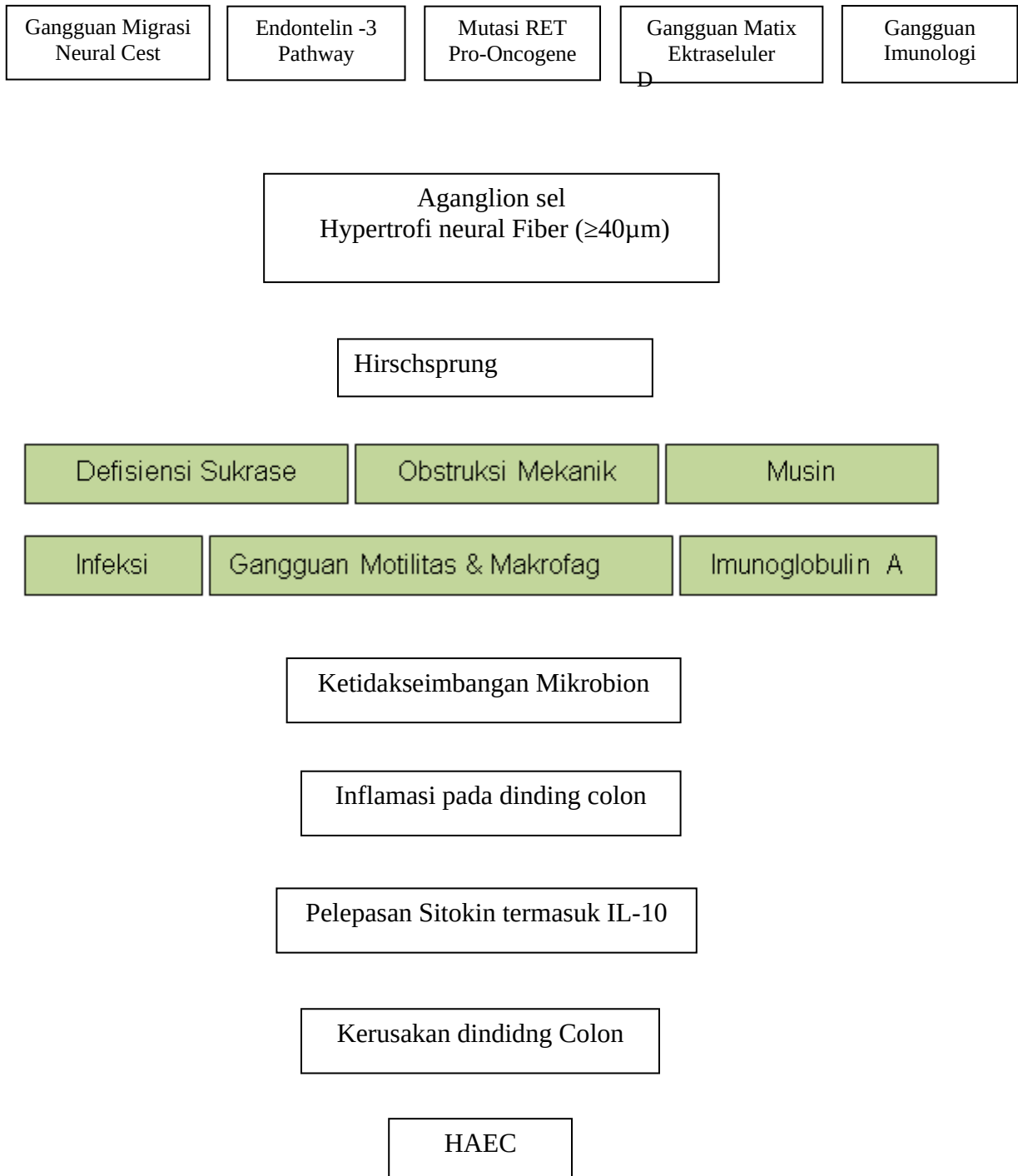
2.2.9 Prognosis

Hirschsprung terkait enterocolitis (HAEC) merupakan kondisi penyakit yang parah dan bertanggung jawab atas 50% kematian yang terkait dengan HD. Kegagalan

dalam mendiagnosis masalah dapat menyebabkan morbiditas dan terkadang kematian.

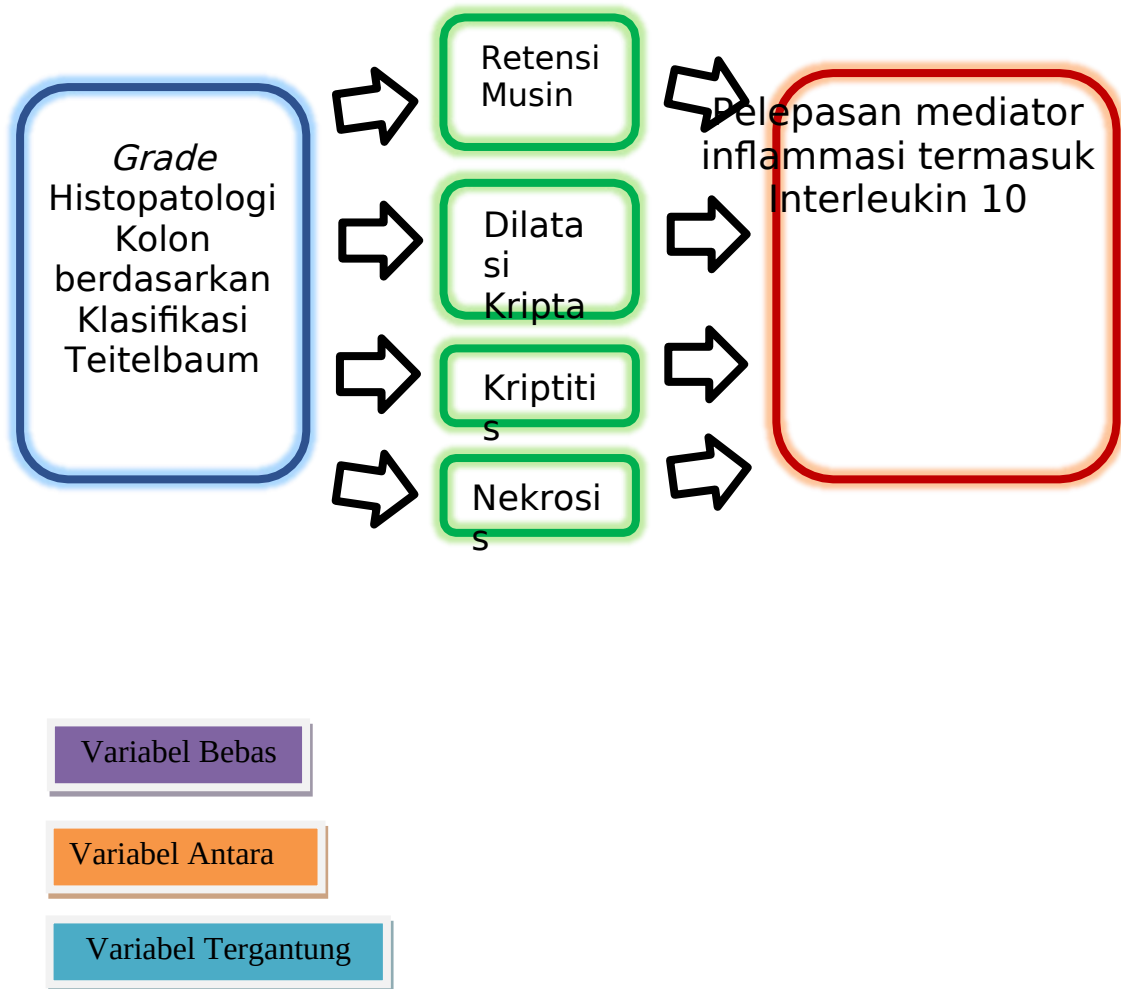
(“Grosfeld Pediatric Surgery 6th Edition.pdf,” n.d., p. 1560)

2.3 Kerangka Teori



2.4 Kerangka Konsep

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



2.5 Hipotesis

Terdapat hubungan antara grade histopatologi kolon pada anak-anak dengan Hirschsprung disease yang mengalami HAEC dengan kadar sitokin IL-10.