

KARYA AKHIR

**HUBUNGAN DIAMETER SARAF MENGGUNAKAN
IMUNOHISTOKIMIA S-100 DENGAN DERAJAT
HIRSCHSPRUNG ASSOCIATED ENTEROCOLITIS**

*Relationship of Nerve Diameter Using S-100 Immunohistochemistry with
Hirschsprung-Associated Enterocolitis Degrees*

YELISA TANETE PATANDIANAN

C 104 215 111



PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1

PROGRAM STUDI ILMU BEDAH

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2020

Karya Akhir

**HUBUNGAN DIAMETER SARAF MENGGUNAKAN
IMUNOHISTOKIMIA S-100 DENGAN DERAJAT HIRSCHSPRUNG
ASSOCIATED ENTEROCOLITIS**

*Relationship of Nerve Diameter Using S-100 Immunohistochemistry with
Hirschsprung-Associated Enterocolitis Degrees*

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Dokter Spesialis – 1

Program Studi Ilmu Bedah

Disusun dan Diajukan Oleh

YELISA TANETE PATANDIANAN

Kepada

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

KARYA AKHIR

**HUBUNGAN DIAMETER SARAF MENGGUNAKAN
IMUNOHISTOKIMIA S-100 DENGAN DERAJAT HIRSCHSPRUNG
ASSOCIATED ENTEROCOLITIS**

Disusun dan diajukan oleh :

YELISA TANETE PATANDIANAN

Nomor Pokok : C104215111

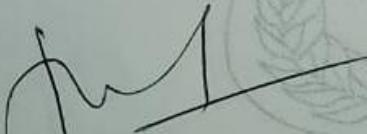
Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Akhir

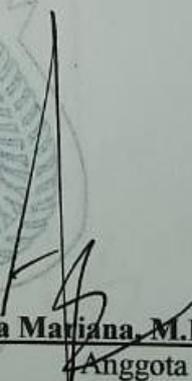
Pada tanggal 30 Juli 2020

dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Menyetujui :

Komisi Penasihat

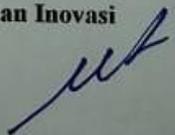

Prof. dr. Farid Nur Mantu, SpB(K)BA
Pembimbing Utama


Dr. dr. Nita Mariana, M.Kes. Sp.BA
Anggota

Manajer Program Pendidikan Dokter Spesialis
Fakultas Kedokteran Unhas


dr. Uleno bahrin, Sp.PK(K),Ph.D
NIP. 19680518 199802 2 001

An. Dekan, Fakultas Kedokteran
Wakil Dekan Bid. Akademik,
Riset dan Inovasi


Dr. dr. Irfan Idris, M.Kes
NIP. 19671103 199802 1 001



PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan dibawah ini

Nama : YELISA TANETE PATANDIANAN
Nomor Mahasiswa : C104215111
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, 01 Juli 2020

Yang Menyatakan,



Yelisa Tanete Patandianan

KATA PENGANTAR

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

Kami menyadari banyak hambatan dan tantangan yang kami hadapi dalam penyusunan karya akhir ini tetapi atas bantuan yang tulus serta semangat yang diberikan pembimbing kami, **Prof. dr. Farid Nur Mantu SpB(K)BA, Dr. dr. Nita Mariana, M.Kes. Sp.BA, dr. Upik Andriani Miskad, Ph.D, Sp.PA (K)** dan **Dr. dr. Andi Alfian Zainuddin, M.KM** sehingga penulisan karya ini dapat selesai.

Pada kesempatan ini kami ingin menyampaikan rasa terima kasih dan penghargaan sebesar-besarnya kepada **Prof. Dr. Dwia Aries Tina Palubuhu, MA** selaku Rektor Universitas Hasanuddin; **dr. Uleng Bahrun, 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 kami untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis I Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

Kepada **Dr. dr. Warsingih, 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 yang kuat dalam diri kami.

Para Guru kami dan Staf Dosen Bagian 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 kami ucapkan terima kasih kepada teman dan saudara Residen Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Periode Juli 2015, dr.Sartian Battung, dr.Adriandy Saleh, dr.Reinaldo Sunggiardi, dr. Robin Kurnia Wijaya, dr. Ahmad Syaifudin, dr.Ilfan Gunadi, dr. Elanda Madyaningtias, dr.Topan Sugara, dr. Andhis Sinapati, dr. Mendila, dr. Rudi Budiono, dr. Harry Adiwinata, dr. Martin Saputro Wardoyo, dr. Divara Syauta, dr. Andi Ratu Alam, dr. Mukhizal aqni, dr. Ayu Yuniandini; terima kasih untuk 5 tahun kebersamaan dan bantuan tanpa pamrih yang telah diberikan.

Terima kasih pula kepada semua pihak yang telah membantu namun tidak dapat kami sebutkan satu persatu.

Ungkapan teristimewa saya haturkan kepada Istriku tercinta Anita Tandipuang, Ayahanda Yunus Patandianan dan Ibunda tercinta Elisabeth Batotanete dan Ludia M. Parappa, kepada saudara-saudari Jefri Patandianan, Yelnovatri Patandianan, Yelsi Patandianan serta semua keluarga dan saudara yang senantiasa memberi dukungan dan semangat untuk menyelesaikan penelitian kami ini.

”Takut akan Tuhan adalah permulaan pengetahuan, tetapi orang bodoh menghina hikmat dan didikan.” (Amsal 1:7). Semoga Tuhan Yang Maha Esa yang telah melimpahkan karunia-Nya kepada semua pihak yang mencurahkan budi baik, pengorbanan dan membantu kami selama pendidikan, penelitian dan penulisan karya akhir ini akan memberkati kita semua.

Makassar, 01 Juli 2020

Yelisa Tanete Patandianan

ABSTRAK

YELISA TANETE PATANDIANAN. *Hubungan Diameter Saraf Menggunakan Imunohistokimia S-100 Dengan Derajat Hirschsprung Associated Enterocolitis.* (dibimbing oleh Farid Nur Mantu, Nita Mariana, Upik Andriani Miskad, Andi Alfian Zainuddin).

Hirschsprung-associated enterocolitis (HAEC) merupakan komplikasi dengan etiologi multifaktorial yang dapat menyebabkan morbiditas dan mortalitas pada pasien dengan penyakit Hirschsprung (HSCR). Derajat histopatologi HAEC menurut kriteria Teitelbaum dapat digunakan untuk memprediksi perkembangan klinis HAEC. Imunohistokimia S-100 mengidentifikasi sel ganglion enterik dan proliferasi sel saraf, tidak adanya sel ganglion, dan hipertrofi serabut saraf — semua merupakan gambaran HSCR.

Pasien adalah anak-anak dengan HSCR yang menjalani prosedur levelling kolostomi atau pull-through; sampel ini berasal dari segmen ganglion yang mengalami dilatasi di zona distal. Derajat histopatologi HAEC diperiksa, dan diameter saraf diukur dengan imunohistokimia S-100. Data dianalisis dengan Spearman rank test dan Fisher's exact test.

Penelitian ini memiliki 26 sampel, didominasi oleh laki-laki (73,1%) dan kelompok umur 2-3 tahun (38,5%). Distribusi kelas histopatologi cukup merata kecuali untuk derajat V, di mana tidak ada sampel yang ditemukan dalam kelompok ini. Pengukuran diameter saraf dominan dengan ukuran $\geq 40 \mu\text{m}$ (84,6%). Secara statistik, nilai p tidak signifikan untuk mengkonfirmasi hubungan antara derajat histopatologi dan ukuran diameter saraf ($r = 0,067$).

Diameter saraf yang mengalami hipertrofi lebih tinggi maka risiko HAEC lebih besar, namun hubungan ini tidak bermakna secara statistik.

Kata kunci: penyakit Hirschsprung; Enterokolitis terkait Hirschsprung; Histopatologi; diameter saraf.

ABSTRACT

YELISA TANETE PATANDIANAN. *Relationship of Nerve Diameter Using S-100 Immunohistochemistry with Hirschsprung-Associated Enterocolitis Degrees.* (Supervised by Farid Nur Mantu, Nita Mariana, Upik Andriani Miskad, Andi Alfian Zainuddin).

Hirschsprung-associated enterocolitis (HAEC) is a complication with a multifactorial etiology that can cause morbidity and mortality in patients with Hirschsprung disease (HSCR). The histopathological degree of HAEC according to Teitelbaum's criteria can be used to predict the clinical development of HAEC. S-100 immunohistochemistry identifies enteric ganglion cells and nerve cell proliferation, the absence of ganglion cells, and hypertrophy of nerve fibers—all features of HSCR.

Patients were children with HSCR who underwent leveling colostomy or a pull-through procedure; this sample came from the ganglionic segment of dilatation in the distal zone. The histopathological grade of HAEC was examined, and the size of the nerve diameter was measured by immunohistochemical S-100. Data were analyzed with the Spearman rank test and the Fisher's exact test.

This study had 26 samples, dominated by boys (73.1%) and the age group 2-3 years (38.5%). The histopathological class distribution was reasonably fair except for class V, where no sample was found in this group. Measurement of the dominant nerve diameter was a size of $\geq 40 \mu\text{m}$ (84.6%). Statistically, the p -value was not significant to confirm the relationship between histopathological class size and size of nerve diameter ($r = 0.067$).

If the diameter of the nerve experiencing hypertrophy is higher, the risk of HAEC is greater, but this relationship is not statistically significant.

Keywords: Hirschsprung disease; Hirschsprung-associated enterocolitis; Histopathology; nerve diameter.

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN.....	.iii
HALAMAN KATA PENGANTAR.....	.vi
ABSTRAK.....	viii
DAFTAR ISI.....	x
DAFTAR GAMBAR.....	xii
DAFTAR TABEL.....	xiii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xiv
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	5
1.3 Tujuan Penelitian.....	5
1.4 Manfaat Penelitian.....	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	7
2.1 Penyakit Hirschsprung.....	7
2.1.1 Sejarah.....	7
2.1.2 Epidemiologi.....	8
2.1.3 Etiologi.....	9
2.1.4 Patogenesis.....	11
2.1.5 Klasifikasi.....	14
2.1.6 Diagnosis.....	15
2.1.7 Diagnosis Banding.....	23
2.1.8 Tatalaksana.....	24
2.1.9 Komplikasi.....	26
2.1.10 Prognosis.....	26
2.2 Hirschsprung Associated Enterocolitis (HAEC).....	27
2.2.1 Definisi.....	27
2.2.2 Epidemiologi.....	28

2.2.3	Faktor Risiko.....	29
2.2.4	Patogenesis.....	31
2.2.5	Diagnosis	37
2.2.6	Pemeriksaan Penunjang	39
2.2.7	Terapi.....	45
2.2.8	Prognosis.....	46
2.3	Kerangka Teori	48
2.4	Kerangka Konsep.....	49
2.5	Hipotesis	49
BAB III METODE PENELITIAN.....		50
3.1	Rancangan Penelitian.....	50
3.2	Lokasi dan Waktu	50
3.3	Populasi dan Teknik Sampel.....	50
3.4	Kriteria Inklusi dan Kriteria Ekslusi	51
3.5	Definisi Operasional	52
3.6	Kriteria Objektif.....	53
3.7	Instrumen Pengumpul Data.....	54
3.8	Metode Pemeriksaan.....	54
3.9	Alur Penelitian	55
3.10	Pengumpulan Data	55
3.11	Analisis Data.....	56
3.12	Etika Penelitian	56
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN		57
4.1	Hasil Penelitian	57
4.2	Pembahasan.....	65
4.3	Kelemahan dan Kekuatan Penelitian	71
BAB V PENUTUP		72
5.1	Kesimpulan	72
5.2	Saran	72
DAFTAR PUSTAKA.....		74

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Skema Representasi Neuroinervasi Usus normal dan Hirschsprung ..	13
Gambar 2. Klasifikasi penyakit Hirschsprung.	14
Gambar 3. Perbedaan Gejala Hirschsprung pada Bayi dan Anak.....	16
Gambar 4. Foto polos abdomen menggambarkan dilatasi.....	17
Gambar 5. Gambaran Radiogram dengan kontras Hirschsprung	18
Gambar 6. Lokasi pengambilan specimen	19
Gambar 7. Gambaran Imunohistokimia S-100 dan pewarnaan H&E.....	23
Gambar 8. Patofisiologi HAEC.....	37
Gambar 9. CT scan abdomen pasien anak dengan HAEC.....	40
Gambar 10. Biopsi kolon yang menunjukkan HAEC	44
Gambar 11. Foto representatif sampel grading histopatologi HAEC	59
Gambar 12. Foto sampel pengukuran diameter hipertrofi saraf	62
Gambar 13. Hubungan diameter saraf terhadap derajat histopatologi HAEC	64

DAFTAR TABEL

Tabel 1. skor penetapan diagnosis HAEC.....	38
Tabel 2. Kalkulasi risiko HAEC	39
Tabel 3. Kategori kecurigaan klinis dan keparahan HAEC	42
Tabel 4. Grading Sistem berdasarkan kelainan histopatologi	43
Tabel 5. Gambaran demografi & karakteristik pada populasi penelitian.....	58
Tabel 6. Hubungan Diameter saraf terhadap derajat HAEC	63
Tabel 7. Hubungan Diameter saraf terhadap derajat HAEC setelah dilakukan pengklasifikasian.....	64

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran . Tabel Utama.....	82
-----------------------------	----

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Hirschsprung merupakan istilah yang menggambarkan obstruksi fungsional dari kolon. Penyakit hirschsprung terjadi akibat kegagalan migrasi sefalokaudal dari sel ganglion pada minggu ke-12 gestasi, yang menyebabkan kondisi aganglion pada sebagian atau keseluruhan dari kolon. Penyakit Hirschsprung merupakan kelainan perkembangan komponen intrinsik pada sistem saraf enterik yang ditandai oleh absennya sel-sel ganglion pada pleksus myenterik dan submukosa di intestinal distal. Sel-sel ini bertanggung jawab dalam peristaltik normal, pada penyakit Hirschsprung akan mengalami obstruksi intestinal fungsional pada level aganglion. Penyakit Hirschsprung merupakan penyebab obstruksi usus pada bayi baru lahir. (J Kessmann, 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 di satu di antara 5000 kelahiran hidup. Dengan jumlah penduduk Indonesia 220 juta dan tingkat kelahiran 35 permil, maka diprediksikan setiap tahun akan lahir 1540 bayi dengan penyakit Hirschsprung. Kartono mencatat 40 sampai 60 pasien penyakit Hirschsprung yang dirujuk setiap tahunnya ke RS Cipto Mangunkusumo Jakarta. Bersamaan dengan penyakit Hirschsprung, Down Syndrome (5-10%) dan kelainan urologi (3%) adalah kelainan yang paling sering diantara beberapa

kelainan kongenital lainnya.(Grosfeld *et al.*, 2006; Darmawan, 2010; Corputty, Lampus and Monoarfa, 2015)

Penyakit Hirschsprung biasanya mulai pada saat lahir. Sembilan puluh sembilan persen bayi lahir cukup bulan mengeluarkan mekonium dalam waktu 48 jam setelah lahir. Penyakit Hirschsprung harus dicurigai apabila seorang bayi cukup bulan (penyakit ini tidak biasa terjadi pada bayi kurang bulan) yang terlambat mengeluarkan tinja. Terlambatnya pengeluaran mekonium merupakan tanda yang signifikan. Distensi abdomen dan muntah hijau merupakan gejala penting lainnya. Pada beberapa bayi yang baru lahir dapat timbul diare yang menunjukkan adanya enterokolitis dengan gejala berupa diare, distensi abdomen, feses berbau busuk dan disertai demam.(Grosfeld *et al.*, 2006)

Untuk menegakkan suatu penyakit hirschsprung dilakukan secara sistematis mulai dari anamnesis, pemeriksaan fisik, hingga pemeriksaan penunjang yang dapat berupa pemeriksaan radiologi dan pemeriksaan laboratorium hingga pemeriksaan histopatologi. Pada anamnesis didapatkan adanya keterlambatan pengeluaran mekonium yang pertama, mekonium keluar >24 jam adanya muntah bilious (berwarna hijau); perut kembung, gangguan defekasi/ konstipasi kronis, konsistensi feses yg encer, hingga keterlambatan pertumbuhan. Pada inspeksi, perut kembung atau membuncit di seluruh lapang pandang. Apabila keadaan sudah parah, akan terlihat pergerakan usus pada dinding abdomen. Pemeriksaan lainnya adalah pemeriksaan radiologi dapat berupa foto polos abdomen dan pemeriksaan patologi.(J Kessmann, 2006)

Sampai saat ini, pemeriksaan patologi kunci utama dalam penegakan diagnosis penyakit ini. Namun, pemeriksaan sel ganglion enterik merupakan masalah tersendiri yang dialami oleh para ahli patologi. Sel ganglion berukuran sangat kecil yang terletak di daerah superfisial. Sehingga menyebabkan kebanyakan teknik pemeriksaan akan merusak spesimen. Selain itu pemeriksaan dengan Hematoksin Eosin juga memperlihatkan banyak artefak sehingga menyulitkan dalam proses identifikasi sel ganglion. Hal ini dipersulit dengan karena pasien penyakit ini kebanyakan merupakan neonatus dan anak-anak dimana jumlah sel ganglion yang relatif sedikit dan tersebar secara tidak merata sehingga sulit membedakannya dengan endothelial dan sel fibroblast.(L and A, 2014)

Sulitnya mengidentifikasi sel ini sehingga dibutuhkan metode yang lebih sederhana dalam proses identifikasi. Pemeriksaan imunohistokimia merupakan pemeriksaan alternatif yang berpotensi baik dalam menegakkan diagnosis penyakit ini. Hal ini penting untuk mengidentifikasi adanya sel ganglion enterik dengan reaksi antigen-antibodi. Beberapa antigen telah ditemukan untuk mengidentifikasi sistem saraf enterik dengan metode imunohistokimia. Antigen tersebut antara lain *neuron specific enolase* (NSE), S-100, *glial fibrillary acidic protein* (GFAP) dan synaptophysin. NSE mengidentifikasi nervus dan sel glia, sementara S-100 dapat mengidentifikasi Schwann cells and glia.^{6,7} S-100 merupakan protein dengan berat molekul yang rendah yang tersebar di jaringan manusia. Protein S-100 normalnya terdapat pada migrasi dari *neural crest* contohnya pada sel Schwann. Pada metode imunohistokimia S-100 sel ganglion

terwarnai negatif dan ukuran diameter saraf $\geq 40\mu\text{m}$.(Monforte-Muñoz *et al.*, 1998; Peña and Levitt, 2011; L and A, 2014; Zuikova *et al.*, 2016)

Kecepatan dan ketepatan diagnosis merupakan kunci utama dalam penanganan penyakit ini. Dengan diagnosis yang tepat dan cepat, pasien usia muda dapat mendapatkan terapi yang sesuai untuk mencegah komplikasi lebih lanjut dari penyakit ini. Komplikasi antara lain enteritis akut atau *toxic megacolon*. (J Kessmann, 2006)

Komplikasi pra dan paska bedah pada penyakit hirschsprung dapat terjadi cepat dan lambat, meliputi kebocoran anastomosis, stenosis, gangguan fungsi sfingter anal dan enterokolitis. Kebocoran anastomosis dan stenosis lebih sering terjadi pada prosedur Swenson daripada prosedur Duhamel. Angka mortalitas pada penyakit Hirschsprung yang tidak mendapatkan penanganan adalah 80%, sedangkan pada 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 and Dharmajaya, 2012)

Hirschsprung's Associated Enterocolitis (HAEC) merupakan penyebab morbiditas serta mortalitas penderita Hirschsprung. Insidensi HAEC di seluruh dunia berkisar antara 6-58%.(Butler Tjaden and Trainor, 2013) , sedangkan angka mortalitas pada HAEC cukup tinggi yaitu antara 6-30%.(Jennifer Kessmann, 2006) Manifestasi klinis HAEC yang tidak spesifik menyebabkan sering didiagnosis dengan gastroenteritis, sehingga diagnosis HAEC menjadi terlewat

atau terlambat.(Butler Tjaden and Trainor, 2013) Menurut Teitelbaum penderita HAEC dapat dibagi berdasarkan kelainan histopatologi.(Murphy, 2008)

Berdasarkan insidensi dan komplikasi yang ditimbulkan dengan penundaan terapi, dibutuhkan metode efektif dan efisien dalam mendiagnosis penyakit ini. Untuk itu peneliti tertarik dalam melakukan studi lebih lanjut tentang peranan S-100 mengukur diameter saraf dihubungkan dengan grading atau tingkat keparahan HAEC.

1.2 Rumusan Masalah

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

Apakah terdapat hubungan antara ukuran diameter saraf dengan derajat Hirschsprung Associated Enterocolitis ?

1.3 Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk :

- 1.3.1 Untuk mengetahui derajat HAEC berdasarkan kriteria Teitelbaum.
- 1.3.2 Untuk mengetahui ukuran diameter saraf terkait HAEC.
- 1.3.3 Untuk mengetahui hubungan antara derajat HAEC dengan ukuran diameter saraf.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Pengembangan Ilmu

Menambah wawasan pengetahuan mengenai manfaat S-100 dalam mengukur diameter saraf penyakit Hirschsprung dan hubungannya dengan tingkat keparahan HAEC.

1.4.2 Manfaat Aplikasi

Sebagai dasar pemanfaatan penggunaan S-100 dalam ukuran diameter saraf dan hubungannya dengan derajat keparahan HAEC.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Penyakit Hirschsprung

Penyakit Hirschsprung merepresentasikan kebanyakan penyebab obstruksi usus pada bayi baru lahir. Istilah hirschsprung digunakan untuk menggambarkan kondisi obstruksi akibat disfungsi dari kolon. 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 and Levitt, 2011)

2.1.1 Sejarah

Pasien dengan penyakit Hirschsprung pertama kali dilaporkan oleh Frederick Ruysch seorang ahli anatomi dari belanda yang mengkaji kasus meninggalnya seorang anak perempuan usia 5 tahun akibat obstruksi intestinal pada tahun 1691, tetapi yang mempublikasikan adalah Harald Hirschsprung mendeskripsikan megakolon kongenital pada tahun 1886. Namun patofisiologi terjadinya penyakit ini tidak diketahui secara jelas hingga tahun 1938, dimana Robertson dan Kernohan menyatakan bahwa megakolon yang dijumpai pada kelainan ini disebabkan oleh gangguan peristaltik dibagian distal usus akibat defisiensi ganglion. (Grosfeld *et al.*, 2006; Surya and Dharmajaya, 2012)

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 *et al.*, 2006)

2.1.2 Epidemiologi

Penyebab penyakit hirschsprung dari berbagai macam faktor. Penyakit ini dapat berupa penyakit familial ataupun terjadi secara spontan. Namun secara epidemiologi kejadian penyakit ini lebih banyak pada anak laki-laki dibandingkan perempuan. Dengan rasio perbandingan 4:1. Namun pada tipe tertentu contohnya pada *long segment* cenderung angka kejadiannya sama dan bahkan anak perempuan memperlihatkan jumlah yang lebih besar.(J Kessmann, 2006)

Pada penelitian yang lain di temukan bahwa perbedaan ras juga tidak memberikan pengaruh yang berarti terhadap angka kejadian penyakit ini. Pada suatu penelitian penunjukkan bahwa diantara keluarga yang menderita penyakit hirschsprung *short segment* terdapat kemungkinan 4% saudara laki-laki menderita penyakit yang sama dan hanya 1% kemungkinan terjadi pada saudara perempuannya. Hal ini menunjukkan bahwa penyakit ini sangat erat dengan genetik(Grosfeld *et al.*, 2006; J Kessmann, 2006)

Insiden penyakit Hirschsprung di Indonesia tidak diketahui secara pasti, tetapi berkisar di satu di antara 5000 kelahiran hidup. Jumlah penduduk Indonesia 220 juta dan tingkat kelahiran 35 permil, maka diprediksikan setiap tahun akan lahir 1540 bayi dengan Hirschsprung. Kartono mencatat 40 sampai 60 pasien penyakit Hirschsprung yang dirujuk setiap tahunnya ke RS Cipto Mangunkusumo Jakarta.(Corputty, Lampus and Monoarfa, 2015) Bersamaan dengan penyakit

Hirschsprung, Down Syndrome (5-10%) dan kelainan urologi (3%) adalah kelainan yang paling sering diantara beberapa kelainan kongenital lainnya (Corputty, Lampus and Monoarfa, 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 myenterik (Auerbach) pada usus bagian distal merupakan tanda patologis untuk Hirschsprung's disease. Okamoto dan Ueda mempostulasikan 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. Teori terbaru mengajukan bahwa neuroblasts mungkin bisa ada namun gagal untuk berkembang menjadi ganglia dewasa yang berfungsi atau bahwa mereka mengalami hambatan sewaktu bermigrasi atau mengalami kerusakan karena elemen-elemen didalam lingkungan mikro dalam dinding usus. Faktor-faktor yang dapat mengganggu migrasi, proliferasi, differensiasi, dan kolonisasi dari sel-sel ini mungkin terletak pada genetik, imunologis, vaskuler, atau mekanisme lainnya. (Butler Tjaden and Trainor, 2013)

2.1.3.2 Mutasi pada RET Proto-oncogene

Mutasi pada RET proto-oncogene, yang berlokasi pada kromosom 10q11. (Corputty, Lampus and Monoarfa, 2015), telah ditemukan dalam 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. Mutasi pada gen ini paling sering ditemukan pada penyakit non-familial dan *short-segment* (Grosfeld *et al.*, 2006; Jennifer Kessmann, 2006)

Endothelin-3 gene baru-baru ini telah diajukan sebagai gen yang juga rentan. Defek dari mutasi genetik ini adalah mengganggu atau menghambat pensinyalan yang penting untuk perkembangan normal dari sistem saraf enterik. Mutasi pada protooncogene RET adalah diwariskan dengan pola dominan autosom dengan 50- 70% penetrasi dan ditemukan dalam sekitar 50% kasus familial dan pada hanya 15-20% kasus sporadis. Mutasi pada gen EDNRB diwariskan dengan pola pseudodominan dan ditemukan hanya pada 5% dari kasus, biasanya yang sporadis. (Butler Tjaden and Trainor, 2013)

2.1.3.3 Kelainan Imunologi

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, namun tidak ditemukan pada usus dengan ganglionic normal pada kontrol, mengajukan suatu mekanisme autoimun pada perkembangan penyakit ini. (Butler Tjaden and Trainor, 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 diameter serabut saraf. Yang merupakan salah satu penanda penyakit ini. Selain itu juga ditemukan peningkatan aktifitas dari asetilkolin. Sekitar 80% kondisi aganglionik ini ditemukan pada segmen rekto sigmoid, 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 HSCR adalah tidak adanya gelombang propulsif

dan abnormalitas atau hilangnya relaksasi dari sphincter anus internus yang disebabkan aganglionosis, hipoganglionosis atau disganglionosis pada usus besar.(Grosfeld *et al.*, 2006; Peña and Levitt, 2011; Butler Tjaden and Trainor, 2013)

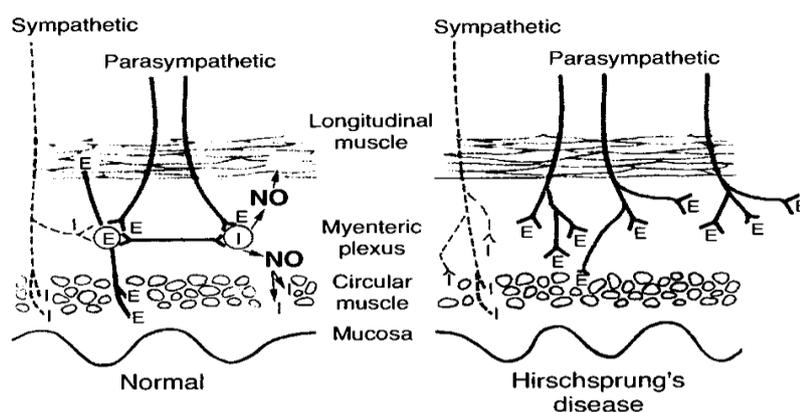
Tidak terdapatnya ganglion (*aganglion*) pada kolon menyebabkan peristaltik usus menghilang sehingga profulsi feces dalam lumen kolon terlambat yang menimbulkan terjadinya distensi dan penebalan dinding kolon di bagian proksimal daerah aganglionik sebagai usaha melewati daerah obstruksi dibawahnya. Keadaan ini akan menimbulkan gejala obstruksi usus akut, atau kronis yang tergantung panjang usus yang mengalami aganglion. Obstruksi kronis menimbulkan distensi usus sehingga dinding usus mengalami iskemia yang disertai iritasi feces sehingga menyebabkan terjadinya invasi bakteri. Selanjutnya dapat terjadi nekrosis, ulkus mukosa kolon, *pneumomatosi*s, sampai perforasi kolon. Keadaan ini menimbulkan gejala enterokolitis dari ringan sampai berat. Bahkan terjadi sepsis akibat dehidrasi dan kehilangan cairan tubuh yang berlebihan.(J Kessmann, 2006)

Pada kolon yang normal, persarafan otot dilakukan oleh saraf intrinsik. Kerja dari sistem ini dimodulasi oleh saraf ekstrinsik (predominan terdiri dari serat kolinergik dari sistem parasimpatis sakral melalui hubungan sinapsinya dengan ganglia. Sistem intrinsik pada HD tidak ditemukan adanya ganglia dan persarafan intrinsik terganggu karena reduksi pada saraf intramuscular sehingga terjadi peningkatan serat kolinergik intramuscular. Pada persarafan ekstrinsik, karena tidak adanya ganglia sehingga terjadi kegagalan hubungan dengan sistem

intrinsik mengakibatkan hipertrofi saraf. Serat yang gagal membentuk sinaps menjadi atrofi dan memicu nerve growth factor (NGF). (Uesaka et al., 2016)

Sel ganglion yang imatur dengan dendrite yang kecil dikenali dengan pemeriksaan LDH (laktat dehidrogenase). Sel saraf imatur tidak memiliki sitoplasma yang dapat menghasilkan enzim dehidrogenase. Sehingga tidak terjadi diferensiasi menjadi sel Schwann's dan sel saraf lainnya. Pematangan dari sel ganglion diketahui dipengaruhi oleh reaksi succinyldehydrogenase (SDH). Aktivitas enzim ini rendah pada minggu pertama kehidupan. Pematangan dari sel ganglion ditentukan oleh reaksi SDH yang memerlukan waktu pematangan penuh selama 2 sampai 4 tahun. Hipogenesisnya adalah ada hubungan antara imaturitas dan hipoganglionosis. (Butler Tjaden and Trainor, 2013)

Peningkatan eksitasi dari serabut otot polos oleh ACh dan hilangnya inhibisi oleh NO, dianggap bertanggung jawab untuk peningkatan tonus usus yang dan penurunan gelombang peristaltik pada HD. (Furnes, 2000)



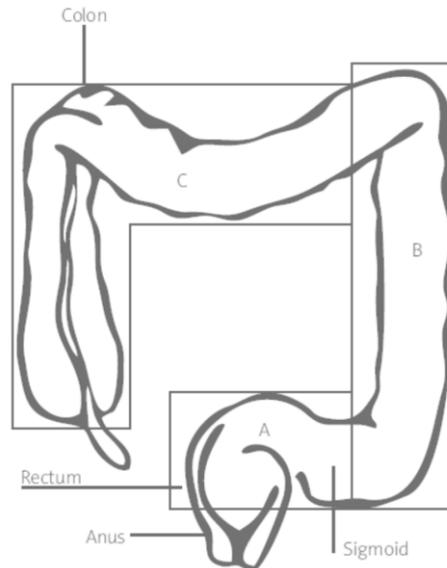
Gambar 1 Skema Representasi Neuroinervasi Usus normal dan Hirschsprung I (Inhibisi), NO (Nitrit okside), E(Eksitasi) (Gambar disadur dari Grosfeld *et al.*, 2006)

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 Anganglionic (Gambar disadur dari L and A, 2014)

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 faktor yang harus diperhatikan pada semua kasus. (J Kessmann, 2006; Jennifer 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 komplik dan lainnya mengalami beberapa gejala ringan pada minggu atau bulan pertama kehidupan. Selain itu dapat pula terjadi enterokolitis (Darmawan, 2010).

Symptoms of Hirschsprung's Disease	
Infants	
Bilious vomiting	
Enterocolitis-associated diarrhea	
Failure to pass meconium in the first 24 hours of life	
Infrequent, explosive bowel movements; difficult bowel movements	
Jaundice	
Poor feeding	
Progressive abdominal distention	
Tight anal sphincter with an empty rectum	
Older children	
Absence of soiling or overflow incontinence	
Chronic progressive constipation, usually with onset in infancy	
Failure to thrive	
Fecal impaction	
Malnutrition	
Progressive abdominal distention	

Gambar 3 Perbedaan Gejala Hirschsprung pada Bayi dan Anak (Gambar disadur dari J Kessmann, 2006)

Pada anak yang lebih besar, pada beberapa kasus dapat mengalami kesulitan makan, distensi abdomen yang kronis dan ada riwayat konstipasi ataupun inkontinesia. Penyakit Hirschsprung dapat juga menunjukkan gejala lain seperti adanya periode obstipasi, distensi abdomen, demam, hematochezia dan peritonitis. (J Kessmann, 2006)

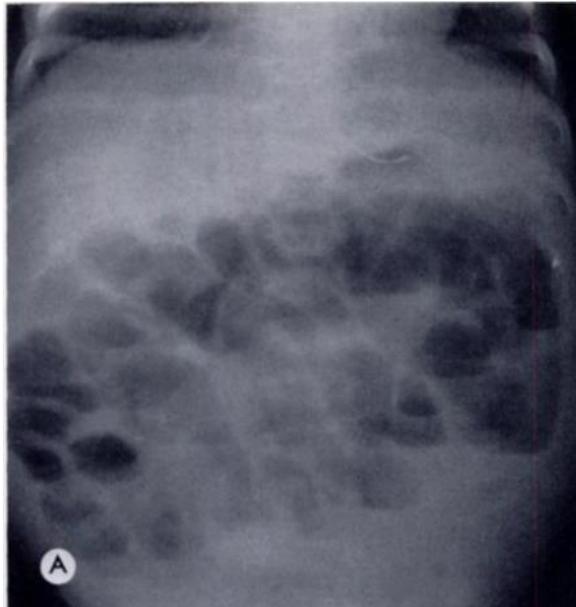
2.1.6.3 Pemeriksaan penunjang

Radiologi

1. Foto polos abdomen

Penyakit Hirschsprung pada neonatus cenderung menampilkan gambaran obstruksi usus letak rendah. Daerah pelvis terlihat kosong tanpa udara. Gambaran obstruksi usus letak rendah dapat ditemukan penyakit lain dengan sindrom obstruksi usus letak rendah, seperti atresia ileum, sindrom sumbatan mekonium, atau sepsis, termasuk diantaranya enterokolitis nekrotikans neonatal. Foto polos abdomen dapat menyingkirkan diagnosis lain seperti peritonitis intrauterine ataupun perforasi gaster. 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, 1971)



Gambar 4 Foto polos abdomen menggambarkan dilatasi (Schey, 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.(J Kessmann, 2006) 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. Radiologis konvensional menunjukkan berbagai macam stadium distensi usus kecil dan besar. 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. (Schey, 1971; Majdawati, 2009)

Diagnosis radiologi sangat sulit untuk tipe aganglionik yang long segmen, karena sering bermanifestasi ke seluruh colon. Tidak ada zona transisi pada sebagian besar kasus dan kolon mungkin terlihat normal/dari semula pendek/mungkin mikrokolon. Yang paling mungkin berkembang dari hari hingga minggu.



Gambar 5 Gambaran Radiogram dengan kontras Hirschsprung

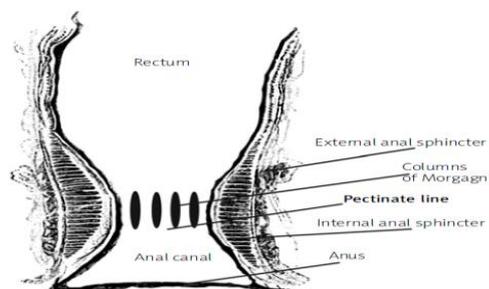
Pada neonatus dengan gejala ileus obstruksi yang tidak dapat dijelaskan. Biopsi rektal sebaiknya dilakukan. Penyakit Hirschsprung harus dipikirkan pada semua neonatus dengan berbagai bentuk perforasi spontan dari usus besar/kecil atau semua anak kecil dengan appendicitis selama 1 tahun. (Majdawati, 2009)

Anorectal manometry

Pemeriksaan ini dapat digunakan untuk mendiagnosis penyakit Hirschsprung, gejala yang ditemukan adalah kegagalan relaksasi sphincter ani interna ketika rectum dilebarkan dengan balon. Keuntungan metode ini adalah dapat segera dilakukan dan pasien bisa langsung pulang karena tidak dilakukan anestesi umum. Metode ini lebih sering dilakukan pada pasien yang lebih besar dibandingkan pada neonatus.(Grosfeld *et al.*, 2006)

Biopsi rektum

Pemeriksaan ini merupakan “gold standard” untuk mendiagnosis penyakit Hirschsprung.(J Kessmann, 2006; Darmawan, 2010) Pada bayi baru lahir metode ini dapat dilakukan dengan morbiditas minimal karena menggunakan suction khusus untuk biopsy rectum. 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. Metode ini biasanya harus menggunakan anestesi umum karena contoh yang diambil pada mukosa rektum lebih tebal.(L and A, 2014)



Gambar 6 Lokasi pengambilan specimen (L and A, 2014)

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. Hal ini disebabkan karena metode konvensional dengan menggunakan pewarnaan H&E masih sering ditemukan kendala dalam menemukan keberadaan sel-sel ganglion. Sel-sel ganglion yang berada pada daerah superfisial, dan cenderung tersusun secara irregular pada anak-anak menjadi penyulit dalam penegakan diagnosis penyakit ini. Selain itu kemampuan ahli patologi juga menjadi faktor penentu. (L and A, 2014; Jiang *et al.*, 2016)

Akurasi pemeriksaan histopatologi akan semakin tinggi apabila menggunakan pengecatan immunohistokimia *asetilkolinesterase*, suatu enzim yang banyak ditemukan pada serabut saraf parasimpatis, dibandingkan dengan pengecatan konvensional dengan *haematoxylin eosin*. Pada beberapa pusat pediatrik dengan adanya peningkatan *asetilkolinesterase* di mukosa dan submukosa disertai dengan manifestasi gejala yang khas dan adanya foto barium enema yang menunjukkan adanya zona transisi sudah cukup untuk menegakkan diagnosis. Disamping memakai pengecatan *asetilkolinesterase*, juga digunakan pewarnaan *enolase spesifik neuron* dan pewarnaan protein *S-100*, *calretinin*, *synaptophysin*, *CD56*, *cathepsin D*, *vimentin*, *bcl2*, dan *chromogranin A*. antigen

diatas merupakan menjadi marker yang potensial dalam penegakan diagnosis penyakit Hirschsprung.(L and A, 2014)

Pemeriksaan Protein S100

S-100 merupakan protein yang mengandung banyak subkolompok. S100 merupakan kelompok protein yang dengan Ca^{2+} -berikatan EF- (helix E-loop-helix F). S100 melambangkan kelarutan dari protein ini yang 100% dengan berikatan bersama amonium sulfat pada pH netral. Protein ini pertama kali ditemukan oleh B.W.vMoore pada 1965. S-100 merupakan protein multigenik yang terekspresikan ke berbagai macam tipe sel. Sehingga kelompok protein ini memiliki peranan yang besar dalam proses biologi tubuh manusia. Beberapa diantaranya adalah proses inflamasi,transkripsi, motilitas, kontrasi, perlindungan terhadap stress oksidatif, differensiasi sel, serta metastasis pada kanker.(Sedaghat and Notopoulos, 2008; Maletzki *et al.*, 2012)

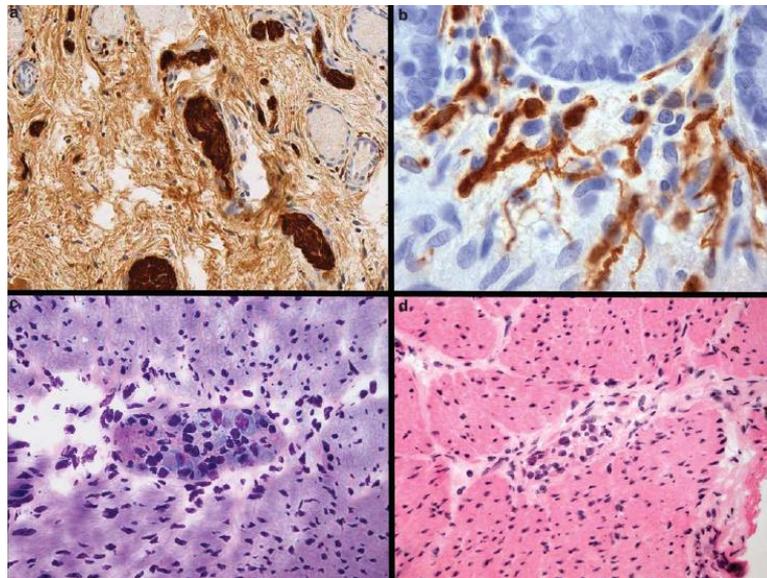
Berikut merupakan daftar penyakit menurut Sedaghat and Notopoulos, (2008)yang terkait dengan S-100 sebagai marker:

- Gangguan Neurologi
- Neoplasma
- Penyakit Jantung
- Penyakit inflamasi

S-100 merupakan protein dengan berat molekul yang rendah yang tersebar di jaringan manusia. Penanda ini umumnya digunakan untuk beberapa jenis tumor, antara lain schwannomas, sel stromal paraganglioma, histiocytoma, clear

cell sarcomas dan melanoma. Selain itu diketahui juga merupakan penanda untuk sel Schwann dan sel glia. S100 protein merupakan multigenic protein, S100 protein merupakan protein multifungsi yang diekspresikan di beberapa spektrum jaringan. Melalui interaksi berbagai efektor regulasi dalam kontraksi, motilitas, siklus sel, diferensiasi sel, perlindungan dari stress oksidatif, dll. Model ekperimental dari penyakit Hirschsprung memperlihatkan mekanisme molekular pembentukan dan migrasi dari system saraf enteric oleh hewan coba. Sehingga S-100 merupakan target yang dapat digunakan sebagai penanda dalam mendiagnosis penyakit ini. (J Kessmann, 2006; Sulaksmo, 2016)

Protein S-100 normalnya terdapat pada migrasi dari *neural crest* contohnya pada sel Schwann. Pada metode imunohistokimia S-100 sel ganglion terwarnai negatif. Sementara sel saraf yang mengalami proliferasi terwarnai dengan jelas dengan menggunakan metode ini. Ketidakhadiran dari sel ganglion dan hipertrofi dari serabut saraf merupakan gambaran dari penyakit Hirschsprung. Dilaporkan Munoz dkk bahwa 90% pasien dengan Hirschsprung menunjukkan diameter ukuran diameter saraf $\geq 40\mu\text{m}$. (Monforte-Muñoz *et al.*, 1998; Holland *et al.*, 2010; Jiang *et al.*, 2016)



Gambar 7 Gambaran Imunohistokimia S-100 dan pewarnaan H&E (Holland *et al.*, 2010) (A) menunjukkan neural hipertropi HD (B) peningkatan serabut saraf lamina propria HD (C) gambaran Sel ganglion (D) lebih akurat dibandingkan dengan metode konvensional.

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 HSCR 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

Prosedur Swenson

Orvar swenson dan Bill (1948) adalah yang mula-mula memperkenalkan operasi tarik terobos (pull-through) sebagai tindakan bedah definitif pada penyakit Hirschsprung. Pada dasarnya, operasi yang dilakukan adalah rektosigmoidektomi dengan preservasi spinkter ani. Dengan meninggalkan 2-3 cm rektum distal dari linea dentata, sebenarnya adalah meninggalkan daerah aganglionik, sehingga dalam pengamatan pasca operasi masih sering dijumpai spasme rektum yang ditinggalkan. (Grosfeld *et al.*, 2006; Darmawan, 2010; Peña and Levitt, 2011)

Prosedur Duhamel

Prosedur ini diperkenalkan Duhamel tahun 1956 untuk mengatasi kesulitan diseksi pelvik pada prosedur Swenson. 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 (Grosfeld *et al.*, 2006; Peña and Levitt, 2011)

Prosedur Soave

Prosedur ini sebenarnya pertama sekali diperkenalkan Rehbein tahun 1959 untuk tindakan bedah pada malformasi anorektal letak tinggi. Namun oleh Soave tahun 1966 diperkenalkan untuk tindakan bedah definitif Penyakit Hirschsprung. 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. (Grosfeld *et al.*, 2006; Peña and Levitt, 2011)

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 intraabdominal ekstrapéritoneal. Pasca operasi, sangat penting melakukan businasi secara rutin guna mencegah stenosis. (Grosfeld *et al.*, 2006; Peña and Levitt, 2011)

2.1.8.3 Perawatan Post Operatif

Pada awal periode post operatif sesudah PERPT (Primary Endorectal pull-through), pemberian makanan peroral dimulai sedangkan pada bentuk short segmen, tipikal, dan long segmen dapat dilakukan kolostomi terlebih dahulu dan beberapa bulan kemudian baru dilakukan operasi definitif dengan metode Pull

Through Soave, Duhamel maupun Swenson. Apabila keadaan memungkinkan, dapat dilakukan Pull Through satu tahap tanpa kolostomi sesegera mungkin untuk memfasilitasi adaptasi usus dan penyembuhan anastomosis. Pemberian makanan rata-rata dimulai pada hari kedua sesudah operasi dan pemberian nutrisi enteral secara penuh dimulai pada pertengahan hari ke empat pada pasien yang sering muntah pada pemberian makanan. Intoleransi protein dapat terjadi selama periode ini dan memerlukan perubahan formula. ASI tidak dikurangi atau dihentikan. (Grosfeld *et al.*, 2006)

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 sekitar 17-50 %. Hal tersebut dapat disebabkan obstruksi dan residu dari colon aganglionik. (J Kessmann, 2006)

2.1.10 Prognosis

Terdapat perbedaan hasil yang didapatkan pada pasien setelah melalui proses perbaikan penyakit Hirschsprung secara definitive. Beberapa peneliti melaporkan tingkat kepuasan tinggi, sementara yang lain melaporkan kejadian yang signifikan dalam konstipasi dan inkontinensia. Belum ada penelitian prospektif yang membandingkan antara masing-masing jenis operasi yang dilakukan. Kurang lebih 1% dari pasien dengan penyakit Hirschsprung

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

2.2 Hirschprung Associated Enterocolitis (HAEC)

2.2.1 Definisi

Penyakit Hirschprung 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)

Hirschsprung disease (HSCR) bermanifestasi sebagai akibat dari anomali pengembangan sistem saraf enteric dan migrasi puncak sel saraf selama embriogenesis, hal ini mempengaruhi kondisi aganglionosis dalam usus, yang umumnya melibatkan rektum dan kolon distal.(Gilca and Ciongradi, 2014)

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, Makhmudi and Gunadi, 2018)

Secara klinis, HAEC dapat tumpang tindih dengan kondisi patologis yang lain seperti gastroenteritis atau sindrom obstruktif usus, sehingga hal ini juga memungkinkan terjadinya kesalahan diagnosis. (Parahita, Makhmudi and Gunadi, 2018)

2.2.2 Epidemiologi

Pada penelitian oleh Sellers dkk (2018), terdapat sebanyak 75 orang pasien yang masuk ke unit gawat darurat dengan HSCR, 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)

Berdasarkan penelitian Parahita dkk (2018), yang meneliti sebanyak 100 orang pasien di RS Dr.Sardjito, Indonesia tentang perbandingan teknik Soave dan Duhamel (Soave: 52 pria dan 19 wanita vs Duhamel: 23 pria dan 6 wanita, $p = 0,62$), menyatakan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan dalam usia rata-rata pada saat pull-through (Soave: $29,9 \pm 45,2$ vs Duhamel: $50,8 \pm 47,5$ bulan, $p = 0,04$) dengan kejadian HAEC pada pasien, sedangkan usia rata-rata diagnosis HSCR dan frekuensi enterocolitis pra-operasi tidak berbeda secara signifikan antara kelompok (Soave: $25,4 \pm 41,0$ vs Duhamel: $43,7 \pm 48,1$ bulan, $p = 0,06$,

dan Soave: 7% vs Duhamel: 14%, $p = 0,44$, masing-masing). Frekuensi HAEC setelah pull-through secara signifikan lebih tinggi pada Duhamel daripada kelompok Soave (masing-masing 28% vs 10%, $p = 0,03$). Selanjutnya, pra-operasi enterocolitis menunjukkan hubungan yang signifikan dengan HAEC setelah pull-through ($p = 2,0 \times 10^{-4}$) dan risikonya HAEC setelah Soave pull-through meningkat pada aganglionosis segmen panjang dibandingkan dengan segmen pendek HSCR ($p = 0,015$). Sehingga disimpulkan bahwa frekuensi HAEC secara signifikan lebih tinggi setelah Duhamel daripada prosedur Soave. Selain itu, pasien dengan enterocolitis pra-operasi cenderung mengalami HAEC setelah melakukan pull-through. (Parahita, Makhmudi and Gunadi, 2018)

Hasil yang serupa dikemukakan oleh Sulaksmono (2016) dalam penelitian lain yang menyebutkan bahwa angka insidensi HAEC pasca tindakan Soave dan Duhamel berturut-turut didapatkan sebesar 16% dan 26% dengan P Value sebesar 0,209. Angka temuan klinis dan riwayat penyakit pada skor HAEC dari subyek penelitian tidak memiliki perbedaan yang bermakna dengan $p > 0,05$ untuk semua temuan klinis. (Sulaksmono, 2016)

2.2.3 Faktor Risiko

Banyak peneliti telah mengidentifikasi faktor-faktor predisposisi tertentu terkait dengan pengembangan HAEC, beberapa faktor yang dikemukakan oleh Rossi, dkk (2014) antara lain :

1. Usia saat presentasi klinis: timbulnya gejala dini tampaknya berkorelasi dengan keparahan dan kerentanan HAEC.

2. Anomali terkait sindrom kongenital: sindrom Down, anomali sistem saraf pusat dan malformasi jantung bawaan telah dianggap sebagai faktor risiko yang kuat oleh banyak orang penulis.
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 (mis. 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:
 - a. Jenis pull-through: saat ini, tidak ada bukti korelasi yang signifikan antara tipe pull-through dan kejadian HAEC.
 - b. Jenis Kelamin: beberapa Penulis menyarankan agar perempuan lebih besar risiko mengembangkan HAEC tetapi yang lain gagal menunjukkan hal ini korelasi. (Rossi *et al.*, 2014)

Pada penelitian lain, dilaporkan bahwa risiko perkembangan HAEC sebelum operasi secara signifikan terkait dengan malformasi bawaan (OR 2,63 [1,11,6,24]; $p = 0,02$). Pada analisis regresi, obstruksi usus setelah operasi secara signifikan terkait dengan HAEC (OR 8,2 [3,18, 21,13]; $p < 0,0001$). Pasien dengan

operasi pull-through sebelumnya memiliki risiko lebih tinggi untuk menjadi HAEC pasca operasi. (Le-Nguyen *et al.*, 2019)

2.2.4 Patogenesis

Meskipun telah diketahui bahwa HAEC dapat menjadi penyebab utama morbiditas dan mortalitas dalam HSCR, patofisiologi HAEC hingga saat ini masih belum sepenuhnya dimengerti. Penelitian oleh Murphy (2005) menyimpulkan beberapa jalur patomekanisme terjadinya HAEC, antara lain yaitu: (Murphy and Puri, 2005; Murphy, 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. Namun, teori ini tidak menjelaskan enterokolitis yang terjadi pada usus distal dengan stoma proksimal yang rusak dan terjadinya enterokolitis pada pasien pasca operasi atau bukti histologis enterokolitis pada usus aganglionik. Dalam membahas teori Bill dan Chapman, penting untuk dicatat bahwa panjang segmen aganglionik telah diidentifikasi sebagai faktor risiko yang mungkin untuk HAEC. Studi klinis telah menunjukkan bahwa segmen aganglionosis yang lebih panjang memiliki risiko HAEC yang lebih tinggi. Pernyataan ini mendalilkan bahwa peningkatan panjang usus aganglionik menyiratkan obstruksi proksimal yang lebih besar dengan tekanan

intraluminal yang lebih besar pula, selain itu terjadi peningkatan stasis bakteri dan pelebaran usus proksimal.

Secara historis, Fisher dan Swenson pada tahun 1956 pertama kali mendalilkan bahwa gangguan ini disebabkan oleh cacat pada metabolisme air dan elektrolit. Teori kemudian dihubungkan dengan kejadian obstruksi mekanik parsial yang menyebabkan kolitis. (Surya and Dharmajaya, 2012)

Pemahaman tentang perubahan histopatologis yang terkait dengan HAEC dapat memberikan wawasan tentang patofisiologinya. Mirip dengan proses inflamasi lainnya pada usus besar, HAEC secara histologis ditandai dengan kriptitis, yaitu keadaan munculnya neutrofil pada kriptus usus, hal ini dikaitkan dengan pelebaran crypt dan lendir yang tertahan. Dengan demikian, retensi musin menjadi tanda khas untuk hanya dua penyakit, yakni Hirschsprung dan cystic fibrosis. (Demehri *et al.*, 2013)

Lebih lanjut, perkembangan mikroskopis dari penyakit HAEC dapat diamati melalui pemeriksaan histopatologi dengan mengamati abses samar, pengumpulan bercak fibrinopurulen intraluminal, ulserasi mukosa dan perkembangan selanjutnya menjadi nekrosis transmural dan perforasi usus. (Rossi *et al.*, 2014)

Mekanisme lain yang dicurigai menjadi patomekanisme dari HAEC adalah obstruksi parsial yang dapat menyebabkan stasis tinja, pertumbuhan bakteri berlebih dan translokasi. Temuan striktur atau penyempitan anastomosis telah secara konsisten diamati oleh sejumlah peneliti sebagai faktor risiko untuk

perkembangan HAEC, dan ini mungkin berhubungan dengan patogenesisnya. (Demehri *et al.*, 2013) (Demehri *et al.*, 2013)

2. Kekurangan sukrase

Pada tahun 1973 Ament dan Bill menyajikan kasus seorang anak laki-laki 6 tahun dengan enterokolitis kronis setelah operasi HSCR. Investigasi klinis mengungkapkan adanya defisiensi sucrase-isomaltase kemudian anak sembuh setelah pemberian diet rendah sukrosa. Hal ini menyebabkan spekulasi bahwa HAEC tidak hanya terjadi akibat gangguan metabolisme bawaan sejak lahir (Demehri, 2013).

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. Pada penelitian tersebut, mereka menyuntikkan endotoksin langsung ke usus kelinci di area proksimal dan menemukan enterocolitis terjadi pada enam dari sembilan hewan (Demehri, 2013).

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. Didalilkan bahwa peningkatan aktivitas PgE, enterotoksin, dan malabsorpsi asam empedu terlibat dalam enterokolitis HD (Demehri, 2013).

5. Fungsi leukosit yang rusak

Jumlah sel putih dianalisis di sembilan pasien dengan HSCR antaranya lima berkembang menjadi HAEC dari sepuluh kontrol. Data mereka menunjukkan perbedaan yang signifikan antara jumlah neutrofil ($2.0, 3.6, 8.6 \times 10^9 / l$) pada pasien dengan HAEC. Neutropenia ini relatif memburuk dalam tiga pasien selama dan setelah episode HAEC. Wilson-Storey dkk, juga mendalilkan bahwa sel darah putih pada pasien HAEC adalah “lamban” dalam menanggapi peradangan (Demehri, 2013).

6. Mukosa yang imatur

Kelompok-terkait darah antigen Leb biasanya terdapat di usus janin dan tidak ada dalam usus yang berganglion normal. Fujimoto dan Miyano menunjukkan ekspresi yang kuat Leb 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 matang dan karenanya mukosa tetap dalam tahap janin. Jadi ini mendalilkan bahwa ada yang mendasari kelainan pada lapisan epitel yang ditemukan di HAEC (Demehri, 2013).

7. Musin

Teori lain menyebutkan adanya peningkatan dan perubahan musin / mukus pada HAEC. Mukus preepitel atau musin terdiri dari glikoprotein dan IgA sekretori yang berperan sebagai pertahanan utama dengan cara mengikat dan

menonaktifkan. Dalam usus normal sebagian besar musin terdiri dari sulfat, dan sedikit yang mengandung musin netral. Musin netral sebagian besar berada pada kriptas bagian atas dan musin asam di bagian bawah. Pada tahun 1981 Akkary dkk memberikan postulatnya bahwa peningkatan stimulasi bakteri akan menurunkan reepitelisasi mukosa dan meningkatkan sulfatisasi musin yang menyebabkan kelainan rasio musin. Perubahan rasio musin menyebabkan bakteri mudah masuk ke dalam enterosit (Demehri, 2013).

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

Sekresi IgA menyediakan barier imunologi yang besar dalam saluran pencernaan. IgA adalah immunoglobulin paling dominan dalam lumen maupun dinding usus. Albanese dkk., telah menunjukkan bahwa disekresikan IgA dapat mengikat bakteri dan mencegah translokasi bakteri di usus yang normal. Wilson-Storey dkk., mendalilkan bahwa terdapat kurangnya IgA pada seluruh membran mukosa usus pada pasien dengan HAEC. Imamura dkk.,

menunjukkan hasil serupa pada reseksi kolon, terdapat tingginya tingkat IgM dan sel plasma rantai J di usus pada Enterokolitis. Beberapa faktor termasuk elevasi CD68-positif monosit/makrofag dan CD45RO-positif dan CD57-positif sel pembunuh alami (NK) terdapat pada HAEC (Demehri, 2013).

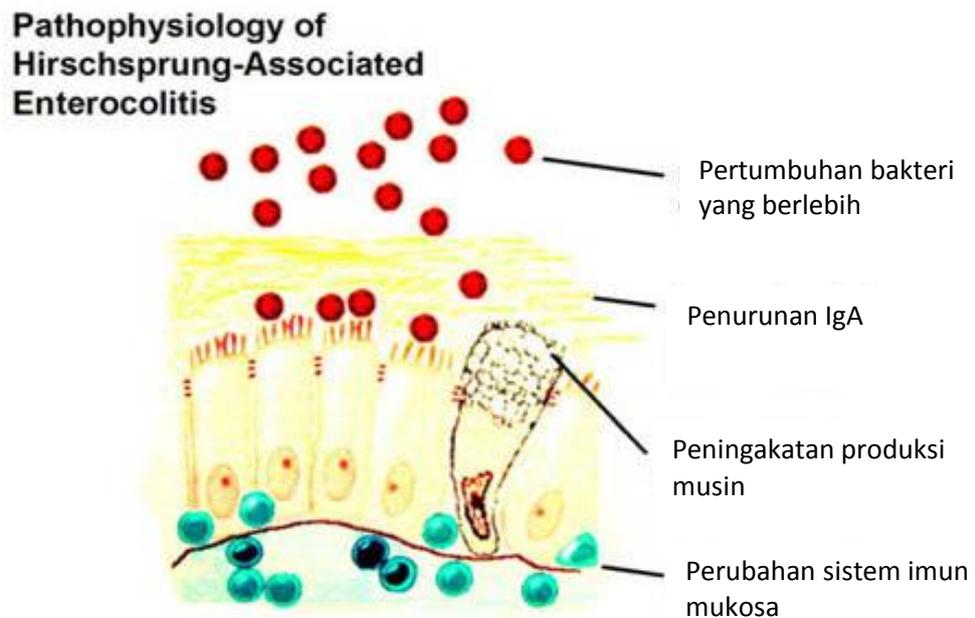
9. Motilitas dan makrofag abnormal

Suzuki dkk, 2004 melaporkan meningkatnya jumlah makrofag tunika muskularis, menunjukkan bahwa makrofag berperan penting dalam peradangan tunika muskularis reseptor endotel null pada percobaan HSCR segmen pendek pada tikus. Mereka mendalilkan bahwa adanya peningkatan jumlah dan aktivasi makrofag dapat mengakibatkan kerusakan jaringan interstitial dari sel Cajal, menyebabkan gangguan pergerakan ganglia myenterik. Gangguan gerakan mendorong menyebabkan stasis, pertumbuhan bakteri dan abnormal musin, sehingga terjadi peningkatan translokasi (Demehri, 2013).

Pada penelitian lain, peningkatan risiko HAEC pada pasien dengan Trisomi 21 berpotensi untuk menggambarkan peran genetik dalam etiologi HAEC. Beberapa variasi genetik diketahui berkorelasi dengan penyakit dengan manifestasi yang lebih parah. Misalnya, kejadian disfungsi usus otonom telah dikaitkan dengan mutasi pada RET proto-onkogen, yang juga diketahui berhubungan dengan HD. Selain itu, variasi gen imunomodulator ITGB2 (CD18) telah ditemukan pada 66% pasien dengan HD, dimana 59% diantaranya menjadi HAEC. (Halleran *et al.*, 2019)

Perkembangan abnormal sistem saraf enterik (ENS) memainkan peran penting dalam patogenesis HAEC. Bahkan, ENS adalah faktor yang paling

penting dalam homeostasis usus, karena mengatur motilitas, pertahanan imun mukosa, fungsi penghalang usus, dan flora mikro komensal dengan efek modulasi neuroimun yang kompleks. (Rossi *et al.*, 2014)



Gambar 8 Patofisiologi HAEC (Sumber: sitemaker.umich.edu)

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 dan dengan demikian berkontribusi pada variabilitas yang tinggi dalam diagnosis kejadian HAEC. (Halleran *et al.*, 2019)

Kurangnya definisi klinis standar telah dibahas berkali-kali, dan 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:

Tabel 1. skor penetapan diagnosis HAEC menurut 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. Pada tahun 2018, Frykman et al menerbitkan evaluasi kritis terhadap skor tersebut, dan membuktikan bahwa skor cut-off awal tinggi dan sensibilitas yang lebih baik dicapai dengan cut-off 4. Oleh sebab itu, ia juga mengusulkan skor risiko berdasarkan kehadiran beberapa gejala klinis atau tanda-tanda radiologis.

Tabel 2. Kalkulasi risiko HAEC menurut Frykman et.al

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	

Abbreviations: AXR, abdominal X-ray; HAEC, Hirschsprung-associated enterocolitis.

Note: A value of ≥ 4 considered as an increased risk of HAEC.

Manifestasi klasik HAEC yang secara umum telah diketahui antara lain perut kembung, demam, dan diare. Namun, ada spektrum klinis yang luas dengan tanda-tanda lain atau gejala seperti muntah, perdarahan dubur, lesu, tinja encer serta obstipasi. Gejala-gejala ini sangat tidak spesifik dan mungkin berkontribusi pada variabel yang sangat bervariasi terhadap kejadian HAEC yang dilaporkan dalam literatur. Dalam pengamatan yang dilakukan, kasus-kasus ringan bermanifestasi dengan hanya demam, distensi ringan, dan gejala diare, karakteristik ini hadir seperti gastroenteritis virus yang sangat umum terjadi pada anak usia muda.(Gosain *et al.*, 2017)

2.2.6 Pemeriksaan Penunjang

Pada evaluasi neonatus dengan keluhan terhambatnya pengeluaran meconium yang diduga memiliki HSCR, 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, hal ini diciptakan oleh distensi yang biasanya dipersarafi dari usus proksimal ke distal dan secara fungsional terhambat pada segmen aganglionik. Identifikasi transisi zona yang jelas di usus besar akan sangat menggambarkan diagnosis HSCR serta dapat membantu mengarahkan pendekatan bedah. (Muisse and Cowles, 2016)

Selain itu, Enterocolitis terkait Hirschsprung dapat pula diidentifikasi menggunakan pendekatan radiologi CT scan. Meskipun sangat sulit, penggambaran CT scan dapat secara signifikan memberikan nilai dalam menegakkan diagnosis dan memberikan gambaran patologis pada HAEC. (Sheth, Nour and Dickinson, 2009)



Gambar 9 CT scan abdomen pasien anak dengan HAEC

Manometri anorektal saat ini juga telah dibahas dalam literatur sebagai metode noninvasif yang mungkin berguna untuk menunjukkan refleks penghambatan anorektal normal pada anak-anak dengan sembelit fungsional.

Dalam program yang memanfaatkan manometry untuk menunjukkan penghambatan refleks anorektal normal, biopsi rektal dapat dihindari pada anak yang dicurigai menderita HSCR. (Muisse and Cowles, 2016)

Penelitian menurut Li, dkk (2016) di Shanghai memberikan pengamatan yang berbeda dari biasanya dimana tim peneliti mengidentifikasi karakteristik mikrobioma usus pasien HSCR dengan atau tanpa enterokolitis. Melalui operasi cito dan elektif, terkumpul sebanyak 35 sampel konten usus dari lima pasien dengan HAEC dan delapan pasien HSCR, (termasuk beberapa pasien HSCR dengan riwayat enterocolitis yang berada dalam fase remisi HAEC (HAEC-R)). Dengan menggunakan sequencing throughput tinggi Illumina-MiSeq, peneliti dapat mengurutkan wilayah V4 dari bakteri 16S rRNA, dan unit taksonomi operasional (OTU) yang kemiripan urutannya terbaca sebesar 97%. Mikrobiota dalam penelitian diatas menunjukkan kondisi yang berbeda secara signifikan antara pasien HD (ditandai oleh prevalensi Bacteroidetes) dan pasien HAEC (ditandai oleh prevalensi Proteobacteria), dimana mikrobiota dari Pasien HAEC-R lebih mirip dengan pasien HAEC dibanding HD. Meski demikian, dapat disimpulkan bahwa pemeriksaan mikrobiota usus dapat pula digunakan sebagai alat diagnostic penegakan HAEC maupun HAEC-R. (Sheth, Nour and Dickinson, 2009)

Pada penelitian lain yang dilakukan oleh Ghosain dalam upaya mengatasi kesulitan dalam membangun diagnosis HAEC, sekelompok ahli gastroenterologi dan ahli bedah telah berpartisipasi dalam studi yang dikembangkan dengan metode Delphi, dimulai dengan 38 fitur pasien (riwayat, karakteristik pasien,

pemeriksaan fisik, temuan laboratorium, temuan radiologi, dan temuan patologi) dan secara berulang menyempurnakan daftar ini menjadi 16 item mengembangkan skor HAEC. Alat yang dihasilkan, meskipun berguna untuk standardisasi ukuran hasil dalam studi penelitian, rumit untuk penggunaan rutin, belum divalidasi untuk aplikasi klinis, dan belum banyak diadopsi di Indonesia pengaturan klinis. Baru-baru ini, kelompok lain dijelaskan "tingkat klinis" untuk HAEC untuk digunakan dalam uji coba prospektif. Sistem ini menilai tingkat diare, perut distensi, dan manifestasi sistemik menjadi ringan, sedang, dan berat untuk menetapkan tingkat klinis keseluruhan. Mengikuti sistem pementasan yang mirip dengan yang dijelaskan oleh Bell untuk necrotizing enterocolitis (NEC) dan penggabungannya unsur-unsur dari sistem penilaian HAEC dan klinis yang diterbitkan pengalaman, kami telah mengkategorikan kecurigaan klinis dan keparahan HAEC menjadi tiga kelas berdasarkan riwayat, pemeriksaan fisik, dan studi pencitraan sebagaimana table berikut:

Tabel 3. Kategori kecurigaan klinis dan keparahan HAEC

Grade	Description	Clinical History	Physical Examination	Radiographic Findings
I	Possible HAEC	<input type="checkbox"/> Anorexia <input type="checkbox"/> Diarrhea	<input type="checkbox"/> Mild abdominal distention	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Mild ileus gas pattern
II	Definite HAEC	<input type="checkbox"/> History of past episode of HAEC <input type="checkbox"/> Explosive diarrhea <input type="checkbox"/> Fevers <input type="checkbox"/> Lethargy	<input type="checkbox"/> Fever <input type="checkbox"/> Tachycardia <input type="checkbox"/> Abdominal distention <input type="checkbox"/> Abdominal tenderness <input type="checkbox"/> Explosive gas/stool on DRE	<input type="checkbox"/> Ileus gas pattern <input type="checkbox"/> Air/fluid levels <input type="checkbox"/> Dilated loops of bowel <input type="checkbox"/> Recto-sigmoid cutoff
III	Severe HAEC	<input type="checkbox"/> Obstipation <input type="checkbox"/> Obtunded	<input type="checkbox"/> Decreased peripheral perfusion <input type="checkbox"/> Hypotension <input type="checkbox"/> Altered mentation <input type="checkbox"/> Marked abdominal distention <input type="checkbox"/> Peritonitis	<input type="checkbox"/> Pneumatoxis <input type="checkbox"/> Pneumoperitoneum

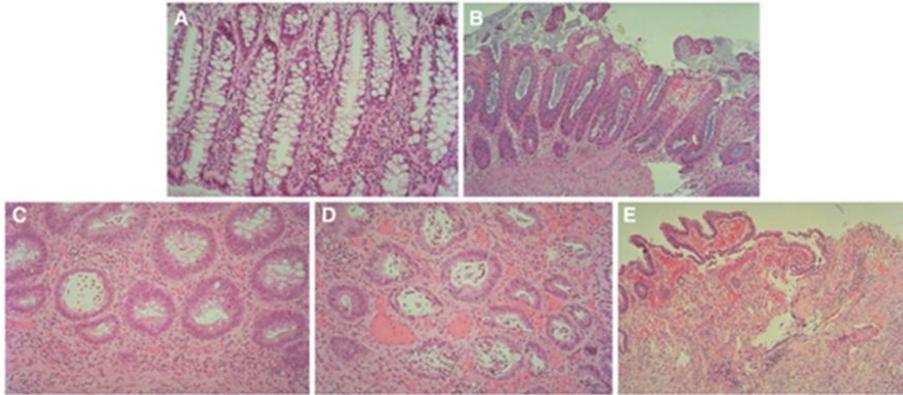
Tujuan dari pendekatan ini adalah untuk membuat standar yang relevan secara klinis serta sistem yang mudah digunakan untuk dapat diadopsi secara universal

dalam menegakkan diagnosis dan perawatan dari HAEC secara konsisten. (Gosain *et al.*, 2017)

Menurut Teitelbaum berdasarkan kelainan histopatologi yang ditemukan pada penderita HAEC dapat dikelompokkan seperti tampak pada Tabel 1 dan Gambar 8 dan 9. Perubahan histopatologi ini menunjukkan mudahnya organisme masuk kedalam enterosit dan melepaskan toksin yang dapat menyebabkan timbulnya peradangan mukosa. (Demehri *et al.*, 2013)

Tabel 4. 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 10 Biopsi kolon yang menunjukkan HAEC (Murphy, 2008; Butler Tjaden and Trainor, 2013)

Pada studinya Teitelbaum dkk. (1989) mendapatkan 88% pasien dengan *HAEC* termasuk dalam derajat III atau lebih, sedangkan 83% pasien tanpa *HAEC* termasuk dalam derajat II atau kurang. (Murphy, 2008) 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 derajat histopatologi \geq III. (Frykman and Short, 2013)

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 derajat \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. (Frykman and Short, 2013)

2.2.7 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 feses, sehingga membatasi distensi kolon. Pencucian rutin harus dilakukan terutama jika ada penundaan dalam manajemen bedah. Meskipun tentu saja tidak diperlukan dalam kebanyakan kasus, pengalihan harus dipertimbangkan untuk pasien HD dengan penyakit jantung bawaan berat, sebab fisiologi mereka sangat terganggu dan memiliki gangguan toleransi terhadap paparan. (Frykman and Short, 2013)

Probiotik

Probiotik telah digunakan untuk mencegah kolitis pada sejumlah kondisi anak dan mungkin bermanfaat dalam pencegahan HAEC. Penggunaan *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Saccharomyces*, dan *Streptococcus* sp. Telah dilaporkan pada anak-anak. Organisme ini telah dievaluasi untuk pengobatan diare infeksi, diare terkait antibiotik, dermatitis atopik, enterokolitis nekrotikans, infeksi *Helicobacter pylori*, penyakit Crohn, dan kolitis ulserativa. Shen et al. melaporkan penurunan yang nyata *Lactobacillus* sp. and *Bifidobacteria* sp. in anak-anak dengan HAEC. Peneliti menyarankan penggantian strain komensal dapat mengembalikan keseimbangan bakteri yang dengan demikian memainkan peran

pengecahan terhadap HAEC. Lebih lanjut, Herek mengusulkan terapi probiotik dengan *Saccharomyces boulardii* bermanfaat terhadap HAEC terkait dengan *C. difficile* karena kemampuannya untuk merangsang sekresi IgA dan produksi protease yang menonaktifkan *C. difficile* endotoxin, namun saat ini masih dikembangkan. (Frykman and Short, 2013)

Suatu studi yang lain oleh Knight et al. (2016) mengidentifikasi faktor yang paling penting dalam memutuskan apakah pengobatan penyakit Hirschsprung anak telah berhasil atau tidak. Identifikasi faktor mana yang paling penting membuatnya lebih mudah bagi para peneliti untuk mencari tahu apa perawatan terbaik untuk anak-anak dengan penyakit Hirschsprung. Faktor-faktor yang diidentifikasi sebagai sepuluh paling penting disebut sebagai set hasil inti NETS1HD. (Knight, 2016)

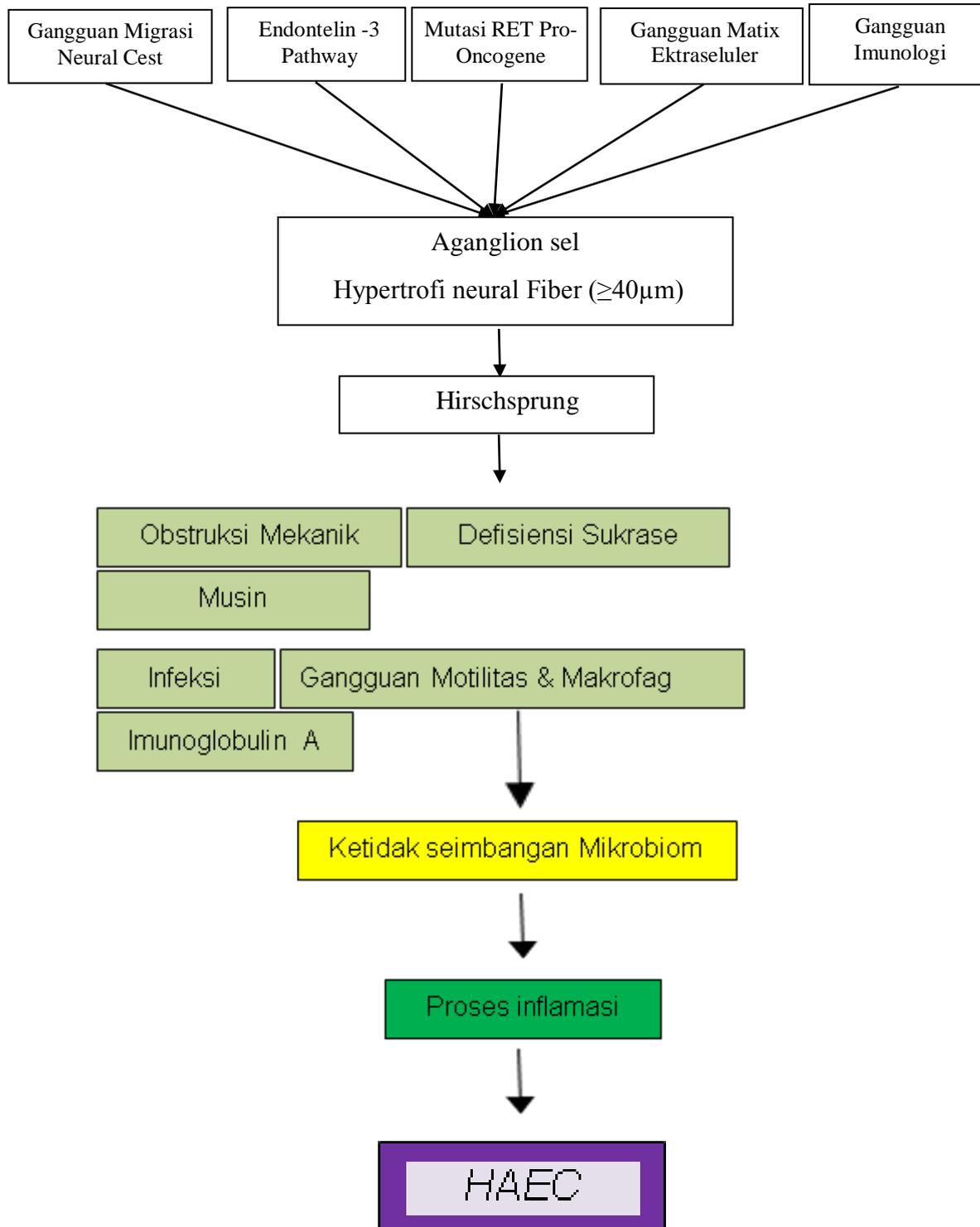
Sekitar 40% anak-anak dengan penyakit Hirschsprung menderita enterokolitis terkait hirschsprung (HAEC) meskipun operasi yang benar. Gangguan mikrobiome usus mungkin memainkan peran. Pengobatan dengan probiotik berdasarkan individu analisis mikrobiome fecal belum dipublikasikan untuk pasien HSCR dengan HAEC berulang. (G et al., 2018)

2.2.8 Prognosis

Hirschsprung terkait enterocolitis (HAEC) merupakan kondisi penyakit yang parah dan bertanggung jawab atas 50% kematian yang terkait dengan HSCR. Kegagalan dalam mendiagnosis masalah dapat menyebabkan morbiditas dan terkadang kematian. HAEC adalah komplikasi HSCR yang berpotensi mematikan yang awalnya ditandai dengan demam, perut kembung, muntah, diare dan sepsis.

Meskipun banyak studi klinis dan eksperimental yang meneliti tentang HAEC, mekanisme hingga prognosis pasti mengenai HAEC masih belum jelas. Penelitian saat ini utamanya masih berfokus pada faktor risiko, diagnosis dini dan protokol pengobatan untuk HAEC. (Demirbag, 2016)

2.3 Kerangka Teori



2.4 Kerangka Konsep



Variabel Bebas

Variabel Tergantung

2.5 Hipotesis

2.5.1 Hipotesis Alternatif (H_a)

Ukuran diameter hipertrofi serabut saraf yang ditemukan menggunakan protein S-100 berhubungan dengan derajat keparahan HAEC.

2.5.2 Hipotesis Null (H_0)

Tidak terdapat hubungan signifikan antara tingkat keparahan HAEC dengan hasil pemeriksaan ukuran diameter hipertrofi serabut saraf menggunakan protein S-100.

BAB 3

METODE PENELITIAN

3.1 Rancangan Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan dengan pendekatan studi cross sectional melibatkan pasien anak dengan penyakit HSCR melalui gambaran histopatologi kolon diperiksa derajat keparahan HAEC kriteria teitelbaum dan ukuran diameter hipertrofi saraf menggunakan imunohistokimia S-100 dengan tujuan untuk menganalisis hubungan derajat keparahan HAEC.

3.2 Lokasi dan Waktu

Pengumpulan data pada penelitian ini akan dilaksanakan sejak bulan Desember 2019 sampai selesai di Poli Bedah RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo, RS Pendidikan Universitas Hasanuddin dan RS Jejaring Pendidikan Bagian Ilmu Bedah FK UNHAS. Sedangkan, pemeriksaan histopatologis akan dilakukan di Laboratorium Patologi Anatomi RSUP Dr Wahidin Sudirohusodo Makassar.

3.3 Populasi dan Teknik Sampel

3.3.1 Populasi penelitian

Anak yang terdiagnosis penyakit HSCR dan diperiksa Derajat Histopatologi HAEC Kriteria Teitelbaum dan ukuran diameter saraf pada saat operasi leveling colostomy atau operasi definitif pull through.

3.3.2 Teknik sampel