

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Penyakit Hirschsprung (HSCR) atau megakolon kongenital adalah kelainan kongenital berupa aganglionosis usus, mulai dari sfingter anal internal ke arah proksimal dengan panjang segmen bervariasi, tetapi selalu termasuk anus dan setidaknya sebagian rektum (Ralls & Coran, 2021). Ketiadaan ganglion ini mengakibatkan hambatan pada gerakan peristaltik sehingga terjadi ileus fungsional dan dapat terjadi distensi yang berlebihan pada kolon yang lebih proksimal (Langer, 2020; Puri P. et al., 2020). Tatalaksana definitif untuk HSCR adalah membuang segmen usus yang aganglionik dengan teknik operasi pull-through. Terdapat beberapa teknik operasi pull-through antara lain retrorectal pull-through dan endorectal pull-through per laparotomi / laparoskopi atau per transanal (Balela et al., 2023; Cheek et al., 2017; Langer, 2020).

Insidensi HSCR secara global diperkirakan 1 diantara 5.000 kelahiran hidup. Perbedaan insiden antar-ras sangat signifikan dimana HSCR dilaporkan 1 diantara 10.000 kelahiran hidup pada ras Hispanik dan insiden meningkat pada suku Asia yang diperkirakan 1 diantara 3571 kelahiran hidup (Langer, 2020; Puri P. et al., 2020). Sementara insiden di Indonesia sendiri yaitu 1 diantara 3250 kelahiran hidup (Gunadi, et al., 2018). Hal ini kemungkinan besar berkaitan dengan varian genetik yang dibuktikan dengan tingginya frekuensi common variants RET, gen yang bertanggung jawab terhadap HSCR, pada populasi kontrol di Indonesia dibandingkan populasi lain (Gunadi et al., 2014, 2019).

Angka mortalitas pada penyakit HSCR yang tidak mendapatkan penanganan adalah 80%, sedangkan pada pasien yang mendapatkan penanganan angka kematian kurang lebih 30%. Kematian lebih sering terjadi akibat enterokolitis yang dikenal dengan istilah HAEC (*Hirschsprung's Associated Enterocolitis*) (Lewit et al., 2022; Li et al., 2023; Zhang et al., 2022).

HAEC merupakan komplikasi praoperasi maupun pascaoperasi dan penyebab morbiditas serta mortalitas penderita HSCR. HAEC adalah suatu kondisi klinis yang ditandai dengan diare, distensi abdomen, demam, dan nyeri abdomen yang bersifat kolik, letargi, dan feses yang bercampur darah (Demehri et al., 2020; Gosain et al., 2017; Lewit et al., 2022; Li et al., 2023).

Insidensi HAEC di seluruh dunia berkisar antara 20 – 60 %. Insidensi HAEC praoperasi antara 6 – 58 %, sedangkan pascaoperasi pull-through antara 5 – 42 %. Angka mortalitas pada HAEC cukup tinggi yaitu antara 6 – 30 %. Adanya perbedaan definisi dan kriteria diagnosis HAEC di antara para ahli menyebabkan adanya variasi insidensi yang telah dilaporkan (Gunadi et al., 2021; Langer, 2020; Lewit et al., 2022; Parahita et al., 2018).

Insiden HAEC di Indonesia secara nasional belum pernah dilaporkan. Namun data yang dipublikasikan oleh Yulianda et al. (2019) dan Parahita et al. (2018) menunjukkan frekuensi HAEC praoperasi dan pascaoperasi pull-through di Yogyakarta cukup rendah, yakni berturut-turut sekitar 18% dan 15%. Hal ini kemungkinan disebabkan protokol pemberian metronidazol oral pascaoperasi (Parahita et al., 2018; Yulianda et al., 2019). Sedangkan data registri pasien di RSUP Wahidin Sudirohusodo Makassar, salah satu rumah sakit rujukan nasional untuk Kawasan Timur Indonesia, dalam lima tahun sebelum pandemi Covid-19 menunjukkan jumlah pasien HSCR yang dilakukan prosedur operasi sebanyak 55 – 76 pasien per tahun dengan insiden HAEC berkisar 10 – 30%.

Beberapa faktor risiko yang dapat menyebabkan HAEC diantaranya, keterlambatan dalam mendiagnosis penyakit HSCR, penderita HSCR dengan tipe long segment, adanya kelainan penyerta seperti Trisomi 21 (Sindrom Down) dan atau komplikasi pascaoperasi seperti obstruksi usus pasca-pull-through, adanya striktur anastomosis, segmen pull-through yang terpuntir atau residual segmen

aganglionik (Demehri et al., 2020; Frykman & Short, 2012; Lewit et al., 2022).

Patogenesis HAEC masih belum jelas, dalam satu dekade terakhir setidaknya ada empat teori telah dikemukakan untuk menjelaskan terjadinya HAEC, diantaranya dismotilitas usus, disbiosis mikrobiota usus, perubahan fungsi barier usus, dan gangguan respons imun mukosa usus (Demehri et al., 2020; Lewit et al., 2022; S. Li et al., 2023; Zhang et al., 2022).

Etiologi infeksi telah dikaitkan dengan HAEC oleh beberapa laporan penelitian sebelumnya. Namun dengan berkembangnya teknik sekuensing materi genetik, *Next Generation Sequencing* (NGS), dan identifikasi komponen mikrobiota usus maka para ahli kemudian beralih fokus dari satu organisme etiologis ke mempertimbangkan konsep disbiosis mikrobiota usus yang dapat didefinisikan sebagai (1) penurunan keanekaragaman spesies, (2) hilangnya spesies yang menguntungkan, dan (3) peningkatan patobion (Cheng et al., 2018; Demehri et al., 2016; Frykman et al., 2015; Lewit et al., 2022; Pierre et al., 2014).

Mikrobiota usus adalah ekosistem mikroba yang dinamis dan berbeda dalam sistem pencernaan manusia. Perkembangan mikrobiota usus pada manusia terjadi setelah lahir dipengaruhi oleh banyak faktor seperti cara persalinan, usia kehamilan, paparan antibiotik perinatal, dan mengalami perubahan seiring waktu. Pada anak usia tiga tahun, mikrobiota usus berubah menjadi mirip dengan mikrobiota usus dewasa. Faktor utama lain yang mempengaruhi mikrobiota usus adalah suku/ras, pola diet individu, paparan antibiotik, dan lingkungan. Menjaga keseimbangan relatif mikrobiota usus terkait erat dengan stabilitas lingkungan internal usus dan fungsi normal usus (Gritz & Bhandari, 2015; Human Microbiome Project Consortium, 2012; Turnbaugh et al., 2007).

Disbiosis mikrobiota usus pada pasien HSCR telah dilaporkan dalam beberapa penelitian. Yan et al. (2014) melaporkan adanya perbedaan profil mikrobiota usus antara pasien HSCR dengan dan tanpa riwayat HAEC. Temuan serupa juga dilaporkan oleh Demehri et al. (2015) yang menganalisa profil mikrobiota usus dengan sekuensing 16S dan menganalisa produk asam lemak rantai pendek (Short-Chain Fatty Acid, SCFA), sebagai hasil metabolit mikrobiota usus, dengan metode gas kromatografi menemukan 4 kali penurunan konsentrasi SCFA pada pasien dengan riwayat HAEC sebagai implikasi penurunan keanekaragaman mikrobiota usus (Demehri et al., 2016; S. Li et al., 2023; Neuvonen et al., 2018; Yan et al., 2014).

Penanganan non-operatif pasien HAEC berupa irigasi rektal secara rutin baik praoperasi maupun pascaoperasi, penggunaan metronidazole oral dalam jangka waktu yang lama, dan penggunaan probiotik seperti *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Saccharomyces* jangka panjang pada beberapa pasien tertentu berdasarkan pada temuan adanya disbiosis mikrobiota usus pada pasien HSCR (Demehri et al., 2016; S. Li et al., 2023; Neuvonen et al., 2018; Yan et al., 2014).

Terdapat beberapa penelitian yang telah dilakukan guna menyelidiki peran apa yang mungkin dimainkan probiotik dalam pencegahan HAEC. Dalam satu penelitian acak oleh Wang et al. (2015) pada pasien HAEC dengan intervensi probiotik oral harian selama 4 minggu menemukan kelompok probiotik tidak hanya mencegah HAEC namun juga mengurangi keparahan HAEC dalam 3 bulan berikutnya. Hasil tersebut berbeda dengan penelitian acak multisenter sebelumnya yang dilakukan oleh El-Sawaf et al. (2013) pada anak-anak pascaoperasi pull-through yang menunjukkan tidak adanya perbedaan insidensi HAEC antara kelompok pengguna probiotik versus plasebo. Sementara studi metaanalisis yang dilakukan Nakamura et al. (2017) menyimpulkan bahwa penggunaan probiotik tidak mengurangi risiko HAEC (El-Sawaf et al., 2013; Nakamura et al., 2018; Wang et al., 2014).

Tujuan jangka panjang dalam manajemen HAEC adalah mengidentifikasi pasien yang berisiko tinggi dan pengembangan langkah-langkah spesifik untuk mencegah onset HAEC. Pemahaman lebih lanjut tentang patofisiologi HAEC dapat memberikan terapi target dan pencegahan. Temuan disbiosis mikrobiota usus yang telah tervalidasi memungkinkan identifikasi mikrobiota usus yang menguntungkan pada pasien HSCR berdasarkan lingkungan dan gaya hidup sehingga dapat diintervensi untuk modulasi dini guna mencegah HAEC. Hal ini sesuai dengan prinsip kedokteran presisi yang merupakan pendekatan kedokteran dengan memperhatikan karakteristik individu terkait gen, lingkungan, dan gaya hidup.

Manajemen berbasis kedokteran presisi pada HAEC adalah dengan memanfaatkan data studi

metagenomik disbiosis mikrobiota usus dengan menargetkan kelompok bakteri spesifik yang bertanggung jawab terhadap episode inflamasi pada HAEC (Arnaud et al., 2022) baik untuk terapi probiotik (El-Sawaf et al., 2013; Nakamura et al., 2018; Wang et al., 2014) dan regimen metabolit yang sesuai profil (Bilotta & Cong, 2019; Chantakhaw et al., 2021) maupun aplikasi transplantasi mikrobiota usus baik dengan menggunakan kolonoskopi ataupun enema (Youngster et al., 2014).

Ekosistem yang terbentuk dalam kedokteran presisi memungkinkan penanganan yang tidak sama pada hampir semua pasien HSCR dan HAEC di Indonesia terutama jika berkaitan dengan profil mikrobiota usus yang sangat dipengaruhi oleh pola diet dan biodiversitas lingkungan pasien yang berada di kepulauan Indonesia. Indonesia sebagai negara kepulauan dengan tingkat keanekaragaman hayati yang tinggi memiliki heterogenitas biogeografis yang nyata, yang secara klasik dipisahkan oleh Garis Wallace antara kawasan barat berciri Asia dan kawasan timur berciri Australasia. Perbedaan biogeografis ini tidak hanya memengaruhi evolusi fauna dan flora, tetapi juga berpotensi membentuk variasi komposisi dan fungsi mikrobiota usus manusia melalui perbedaan pola diet, paparan mikroorganisme lingkungan, serta faktor sosio-kultural. Sehingga sangat relevan untuk melakukan penelitian studi metagenomik mikrobiota usus pada pasien HSCR dengan atau tanpa riwayat HAEC di Indonesia. Menentukan derajat disbiosis mikrobiota usus pada kedua kelompok dibandingkan dengan anak HSCR guna menentukan manajemen non-operatif pasien HSCR/HAEC seperti penggunaan probiotik, regimen metabolit dan atau transplantasi mikrobiota usus berbasis kedokteran presisi.

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang masalah tersebut di atas maka dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut: apakah terdapat perbedaan profil mikrobiota usus antara anak dengan HSCR dengan atau tanpa riwayat HAEC dengan anak non – HSCR dan bagaimana pola disbiosis mikrobiota usus anak HSCR dan HAEC di Indonesia?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Menganalisa profil mikrobiota usus pada anak HSCR dengan dan tanpa riwayat HAEC dengan studi metagenomik Next Generation Sequencing.

1.3.2 Tujuan khusus

1. Mengidentifikasi profil mikrobiota usus pada anak HSCR tanpa riwayat HAEC.
2. Mengidentifikasi profil mikrobiota usus pada anak HSCR dengan riwayat HAEC.
3. Mengidentifikasi profil mikrobiota usus pada anak non – HSCR.
4. Mengidentifikasi pola disbiosis mikrobiota usus anak HSCR dan HAEC.

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Manfaat teoritis:

Hasil penelitian ini diharapkan dapat mengembangkan ilmu pengetahuan khususnya dalam bidang bedah anak tentang profil mikrobiota usus pada anak HSCR dengan dan tanpa riwayat HAEC dengan non-HSCR.

1.4.2. Manfaat praktis

Pada hasil penelitian ini, diharapkan memberikan pandangan baru mengenai profil mikrobiota usus dan pengaruhnya terhadap sistem pencernaan serta pola disbiosis mikrobiota usus anak HSCR dan HAEC yang dapat menjadi bukti ilmiah penggunaan probiotik terhadap modulasi mikrobiota usus anak HSCR di Indonesia.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Penyakit HSCR dan HAEC

Penyakit Hirschsprung (HSCR) atau megakolon kongenital adalah kelainan kongenital berupa aganglionosis pleksus mienterik (Auerbach) dan submukosa (Meissner) usus, mulai dari sfingter anal internal ke arah proksimal dengan panjang segmen bervariasi, tetapi selalu termasuk anus dan setidaknya sebagian rektum (Ralls & Coran, 2021). Ketiadaan ganglion ini mengakibatkan hambatan pada gerakan peristaltik sehingga terjadi ileus fungsional dan dapat terjadi distensi yang berlebihan pada kolon yang lebih proksimal (Langer, 2020; Puri P. et al., 2020).

Adanya gangguan migrasi sel kista neuralis (neural crest cells, NCCs) pada minggu ke-5 dan ke-12 masa kehamilan selama perkembangan sistem saraf intestinal (enteric nervous system, ENS) adalah penyebab ketiadaan ganglion distal (Karim et al., 2021; C. S. Tang et al., 2023). Tatalaksana definitif untuk HSCR adalah membuang segmen usus yang aganglionik dengan teknik operasi pull-through. Terdapat beberapa teknik operasi pull-through antara lain retrorectal pull-through dan endorectal pull-through dengan berbagai modifikasinya, baik per laparotomi / laparoskopi ataupun per transanal (Balela et al., 2023; Cheek et al., 2017; Langer, 2020).

Angka mortalitas pada penyakit HSCR yang tidak mendapatkan penanganan adalah 80%, sedangkan pada pasien yang mendapatkan penanganan angka kematian kurang lebih 30%. Kematian lebih sering terjadi akibat enterokolitis yang dikenal dengan istilah HAEC (Hirschsprung's Associated Enterocolitis) (Lewit et al., 2022; Li et al., 2023; Zhang et al., 2022).

Hirschsprung-associated enterocolitis (HAEC) merupakan komplikasi praoperasi maupun pascaoperasi dan penyebab morbiditas serta mortalitas penderita HSCR. HAEC adalah suatu kondisi klinis yang ditandai dengan diare berbau busuk, distensi abdomen, demam, dan nyeri abdomen yang bersifat kolik, letargi, dan feses yang kadang bercampur darah. Manajemen HAEC bersifat multidisiplin dan jangka panjang oleh karena HAEC masih merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas pasien HSCR (Demehri et al., 2020; Gosain et al., 2017; Lewit et al., 2022; S. Li et al., 2023).

2.1.1 Epidemiologi HSCR dan HAEC

Insidensi HSCR secara global diperkirakan 1 diantara 5.000 kelahiran hidup. Perbedaan insiden antar-ras sangat signifikan dimana HSCR dilaporkan 1 diantara 10.000 kelahiran hidup pada ras Hispanik dan insiden meningkat pada suku Asia yang diperkirakan 1 dari 3571 kelahiran hidup. Perbandingan laki-laki dan perempuan 4:1. Dominasi laki-laki lebih kurang pada HSCR tipe long yaitu 1,5 – 2,1: 1 (Langer, 2020; Puri P. et al., 2020).

Insiden HSCR di Indonesia sendiri telah dilaporkan lebih tinggi dibanding populasi global yaitu 1 dari 3250 kelahiran hidup (Gunadi et al., 2018). Hal ini kemungkinan besar berkaitan dengan adanya varian genetik yang dibuktikan dengan tingginya frekuensi common variants RET, gen yang bertanggung jawab terhadap HSCR, rs2435357 dan rs2506030 pada populasi kontrol di Indonesia dibandingkan populasi lain (Gunadi et al., 2014, 2019).

Sekitar 70% kasus HSCR adalah kasus isolated, 12% kasus disertai dengan kelainan kromosom, dan 18% kasus disertai dengan kelainan kongenital lain (Karim et al., 2021; C. S. Tang et al., 2023). Terdapat beberapa sindrom yang berhubungan dengan HSCR antara lain Trisomi 21 (Sindrom Down), Congenital Central Hypoventilation Syndrome, Goldberg–Shprintzen syndrome, Smith–Lemli–Opitz syndrome, neurofibromatosis, dan neuroblastoma (Duess & Puri, 2015; Gunadi et al., 2023).

Insidensi HAEC di seluruh dunia berkisar antara 20 – 60 %. Insidensi HAEC praoperasi antara 6 – 58 %, sedangkan pascaoperasi pull-through antara 5 – 42 %. Angka mortalitas pada HAEC cukup tinggi

yaitu antara 6 – 30 %. Adanya perbedaan definisi dan kriteria diagnosis HAEC di antara para ahli menyebabkan adanya variasi insidensi yang telah dilaporkan (Gunadi et al., 2021; Langer, 2020; Lewit et al., 2022; Parahita et al., 2018).

Insiden HAEC di Indonesia secara nasional belum pernah dilaporkan. Namun data yang dipublikasikan oleh Yulianda et al. pada tahun 2019 dan Parahita et al., pada tahun 2018 menunjukkan frekuensi HAEC praoperasi dan pascaoperasi pull-through di Yogyakarta cukup rendah, yakni berturut-turut sekitar 18% dan 15%. Hal ini kemungkinan disebabkan protokol pemberian metronidazol oral pascaoperasi (Parahita et al., 2018; Yulianda et al., 2019).

Frekuensi HAEC pasca-Duhamel (28%) lebih tinggi dibandingkan pasca-Soave pull-through (10%). Risiko HAEC pasca-Soave pull-through meningkat 24,4 kali pada pasien dengan HSCR tipe long segment dibandingkan dengan HSCR tipe short segment, tetapi tidak berhubungan dengan jenis kelamin. Selain itu, terdapat hubungan signifikan antara kejadian HAEC praoperasi dengan HAEC pascaoperasi, di mana risiko HAEC meningkat 8,1 – 43 kali pascaoperasi jika pasien tersebut memiliki riwayat HAEC sebelum operasi (Parahita et al., 2018). Hal ini mirip dengan data registri pasien di RSUP Wahidin Sudirohusodo Makassar, salah satu rumah sakit rujukan nasional untuk Kawasan Timur Indonesia, dalam lima tahun sebelum pandemi Covid-19 menunjukkan jumlah pasien HSCR yang dilakukan prosedur operasi sebanyak 55 – 76 pasien per tahun dengan insiden HAEC berkisar 10 – 30%.

2.1.2 Etiopatomekanisme HSCR dan HAEC

Sel ganglion pada traktus gastrointestinal berasal dari sel krista neuralis (neural crest cells, NCCs) yang pada minggu ke-5 sampai dengan minggu ke-12 usia kehamilan bermigrasi sepanjang traktus gastrointestinal ke arah distal dan mengalami maturasi menjadi sel ganglion enterik. Kegagalan migrasi, dimana proliferasi, diferensiasi, dan proses apoptosis yang berkontribusi terhadap sistem saraf enterik (enteric nervous system, ENS), ini mengakibatkan absennya ganglion pada segmen mulai dari sfingter anal internal ke arah proksimal dengan panjang segmen bervariasi, tetapi selalu termasuk anus dan setidaknya tidaknya sebagian rektum (Jiang et al., 2019; Puri P. et al., 2020; Ralls & Coran, 2021).

Ada dua teori yang berkaitan dengan kegagalan migrasi ini. Pertama, sel krista neuralis tidak pernah sampai di bagian terdistal traktus gastrointestinal oleh karena maturasi atau diferensiasi dini menjadi sel ganglion. Kemungkinan kedua adalah sel krista neuralis sejatinya sampai di ujung terdistal namun kemudian tidak dapat bertahan dan berdiferensiasi menjadi sel ganglion matur oleh karena lingkungan mikro yang tidak mendukung (Puri P. et al., 2020; Ralls & Coran, 2021).

HSCR merupakan penyakit heterogen yang disebabkan oleh kompleksitas genetik dengan pola pewarisan yang kompleks dan etiologi yang multifaktorial (Gunadi et al., 2023; Ji et al., 2023; Klein & Varga, 2020). Dugaan penyebab genetik sebagai etiologi pada HSCR oleh karena adanya riwayat keluarga pada beberapa kasus dan berkaitan dengan kelainan Trisomi 21 dan dasar genetik lainnya yang berperan pada kegagalan migrasi, maturasi, proliferasi dan atau diferensiasi NCCs. Secara keseluruhan insiden dalam keluarga diketahui sebanyak 7,6% dengan angka tertinggi 15 – 21% pada tipe TCA dan 50% berupa TCA (Klein & Varga, 2020; Tang et al., 2023).

Tam dan Garcia-Barceló pada tahun 2009 mengemukakan beberapa bukti yang mendukung HSCR sebagai penyakit genetik kompleks antara lain adalah: 1) peningkatan angka kesintasan pasien HSCR setelah ditemukan teknik operasi pull-through pada tahun 1948 sehingga memungkinkan untuk pelacakan adanya transmisi HSCR familial; 2) risiko pada saudara pasien untuk menderita HSCR yang meningkat dibandingkan dengan populasi umum; 3) adanya rasio HSCR yang tidak seimbang antara perempuan dan laki-laki; 4) hubungan HSCR dengan penyakit genetik lain seperti sindrom malformasi atau anomali kromosom; serta 5) adanya beberapa hewan coba kolon aganglionosis yang menunjukkan tipe pewarisan Mendelian (Tam & Garcia-Barceló, 2009).

Dalam 2 dekade terakhir telah ditemukan adanya mutasi genetik dan beberapa mekanisme yang bertanggung jawab terhadap penyakit ini (Gunadi et al., 2023; Tang et al., 2023). Gen-gen ini mengode

protein-protein yang esensial untuk perkembangan ENS dan dapat diklasifikasikan ke dalam empat jalur utama: (1) Jalur RET (RET, GFR α , GDNF, NTN, PSP); (2) Jalur EDNRB (EDNRB, EDN3, ECE-1); (3) Faktor-faktor transkripsi yang memengaruhi jalur RET dan/atau EDNRB (SOX10, ZFXHIB, PHOX2B); dan (4) Jalur SEMA3. Sekitar 72% kasus HSCR dipengaruhi oleh gen-gen tersebut dimana hampir 63% pasien memiliki variants pada jalur RET (Gunadi et al., 2023; Karim et al., 2021; Tilghman et al., 2019).

Gen yang pertama dan utama adalah RET proto – onkogen yang mengode reseptor tyrosine – kinase. Mutasi pada gen ini dan gen yang berkaitan lainnya seperti neurturin dan GDNF (Glial Cell Line – Derived Neurotrophic Factor) telah banyak dilaporkan. Masih belum jelas mekanisme pengaruh dari mutasi dapat menyebabkan aganglionosis namun bukti yang memperlihatkan adanya apoptosis dini dari sel neuron adalah mekanisme yang bertanggung jawab. Mutasi pada RET sering ditemukan pada pasien dengan riwayat familial dan tipe long – segmen (Tang et al., 2023). Mutasi pada RET proto – onkogen, yang berlokasi pada kromosom 10q11 ini dapat menyebabkan hilangnya sinyal pada tingkat molekuler yang diperlukan dalam pertumbuhan sel dan diferensiasi ganglia enterik (Gunadi et al., 2023; Karim et al., 2021; Tam & Garcia-Barceló, 2009).

Mutasi gen pada kelompok endothelin terutama endothelin – 3 dan reseptor endothelin – B (Endothelin B Receptor – EDNRB) yang berlokasi pada kromosom 13q22 sangat berhubungan dengan HSCR. Sinyal dari gen ini diperlukan untuk perkembangan dan pematangan sel-sel krista neuralis yang mempersarafi kolon. Banyak pasien HSCR ditemukan dengan neurokristopatis seperti disfungsi dari melanosit, ketulian kongenital, hipoventilasi sentral, dan neuroblastoma. Dari model hewan ditemukan bahwa mutasi endothelin dan SOX – 10 dapat menghasilkan maturasi dini atau diferensiasi sel krista neuralis yang menurunkan jumlah sel progenitor dan mencegah migrasi sel krista neuralis lebih lanjut. Gen lain yang berhubungan dengan HSCR antara lain S1P1 (sekarang dikenal dengan ZFH1B), Phox2B dan kompleks Hedgehog – Notch (Karim et al., 2021; Langer, 2020; Tilghman et al., 2019).

Pemahaman terkait kompleksitas genetik pada HSCR dengan mempelajari kejadian molekuler dan seluler selama embriogenesis ENS. NCCs vagus tabung neuralis akan berdiferensiasi menjadi sel ganglion pada ENS. Sinkronisasi dan keseimbangan rangkaian sinyal molekuler spesifik NCCs meregulasi rangkaian proses diferensiasi dan kolonisasi intestinal tersebut. Adanya perubahan DNA pada gen-gen yang mengode molekul sinyaling tersebut dapat mengganggu proses kolonisasi dan menjadi etiologi primer HSCR. Oleh karena itu, fenotipe HSCR dapat diakibatkan karena: 1) perubahan tunggal DNA (rare variant) yang berat pada gen utama pengode molekul krusial; 2) gabungan efek beberapa common variants pada beberapa gen; dan 3) kombinasi keduanya. Adanya individu yang tidak menunjukkan fenotipe HSCR meskipun membawa variant pada gen utama mendukung hipotesis efek kompensasi oleh gen lain dan menekankan sifat HSCR sebagai penyakit poligenik. HSCR menjadi model kelainan poligenik, di mana fenotipe dan tipe transmisi diakibatkan oleh interaksi antara gen-gen yang berbeda-beda (Gunadi et al., 2023; Karim et al., 2021; Tam & Garcia-Barceló, 2009).

Patofisiologi HSCR

Patofisiologi HSCR masih kurang dipahami. Dasar patofisiologi dari HSCR adalah tidak adanya gelombang propulsif dan abnormalitas atau hilangnya relaksasi dari spingter anus internus yang disebabkan aganglionosis, hipoganglionosis atau disganglionosis pada kolon. Sudah lama diketahui bahwa gejala obstruktif pada HSCR adalah efek dari motilitas abnormal dari segmen distal yang menyempit, tetapi masih belum ada penjelasan yang pasti untuk terjadinya segmen usus yang spastik yang berkontraksi (Langer, 2020; Puri P. et al., 2020).

Motilitas usus normal membutuhkan interaksi terkoordinasi dari sistem saraf enterik (ENS), sel otot polos (SMC), sel ICC dan Platelet – Derived Growth Factor Receptor α^+ - Cells (PDGFR α^+) (SIP – syncytium) (O'Donnell et al., 2016; Puri P. et al., 2020). Berikut beberapa kelainan yang mendasari disfungsi motilitas pada segmen usus yang spastik pada penyakit HSCR:

Hiperinnervasi Kolinergik. Dalam kaitannya dengan aganglionosis, ditemukan adanya peningkatan yang

nyata dalam serat saraf kolinergik pada zona intermuskuler dan submukosa pada segmen usus yang aganglionik. Peningkatan ini menyebabkan munculnya penebalan batang saraf dan berhubungan dengan respon saraf parasimpatis praganglionik ekstrinsik. Pelepasan asetilkolin secara terus menerus dari akson saraf parasimpatis ini mengakibatkan akumulasi berlebihan enzim asetilkolinesterase yang biasanya terlihat pada mukosa lamina propria, mukosa muskularis, dan otot sirkular yang dapat terlihat pada teknik pewarnaan (Tang et al., 2011). Batang saraf yang tebal dan peningkatan aktivitas asetilkolinesterase paling menonjol di rektum aganglionik paling distal dan semakin proksimal akan semakin berkurang saat mendekati usus normal. Hiperplasia saraf kolinergik telah diusulkan sebagai penyebab utama spastisitas segmen aganglionik karena asetilkolin adalah neurotransmitter eksitator (rangsang) utama (Langer, 2020; Puri P. et al., 2020).

Inervasi Adrenergik. Saraf adrenergik meningkat jumlahnya pada kolon aganglionik HSCR dan memiliki distribusi yang tidak merata. Keberadaan saraf adrenergik pada lapisan muskulus sirkular dan longitudinal serta mukosa pada segmen aganglionik ini tidak ditemukan pada segmen usus normal. Oleh karena saraf adrenergik biasanya bertindak untuk merelaksasikan usus, maka tidak mungkin hiperaktivitas adrenergik bertanggung jawab atas peningkatan tonus pada kolon aganglionik (Langer, 2020; Puri P. et al., 2020).

Inervasi Nitroergik. Oksida nitrat (NO) dianggap sebagai salah satu neurotransmitter terpenting yang terlibat dalam relaksasi otot polos usus. NO disintesis dalam reaksi yang dikatalisis oleh nitric oxide sintase (NOS). Ada tiga isoform NOS: nNOS atau NOS neuron menghasilkan NO di jaringan saraf, iNOS adalah isoform NOS yang dapat diinduksi diekspresikan dalam berbagai jaringan yang diaktifkan dan menghasilkan NO atau stimulasi dalam jumlah besar, dan eNOS atau NOS endotel menghasilkan NO di pembuluh darah dan terlibat dalam mengatur fungsi vaskular. Beberapa peneliti telah mempelajari distribusi NOS di usus ganglionik dan aganglionik pada pasien HSCR. Pada kolon normal dan ganglionik dari pasien HSCR, terdapat pewarnaan NOS yang kuat pada plexus submukosa dan mienterik, dan terdapat sejumlah besar serat saraf positif NOS pada otot sirkular dan longitudinal serta pada mukosa muskularis (Rivera et al., 2011; Tomuschat et al., 2017).

Pada segmen aganglionik HSCR, tidak ada ganglia, dan tidak ada atau pengurangan yang nyata dari serat saraf positif NOS pada kedua lapisan otot dan mukosa muskularis. Hipertrofi serabut saraf yang khas di submukosa dan antara lapisan otot sirkular dan longitudinal tampak terwarnai lemah (weakly stained). Ekspresi mRNA NOS saraf di segmen aganglionik menurun menjadi 1/50 – 1/100 dari level yang diekspresikan di usus ganglionik. Selain itu, temuan baru-baru ini tentang upregulasi nitric oxide synthase-interacting protein (NOSIP) di usus aganglionik dan ganglionik menunjukkan penurunan produksi NO lokal (Tomuschat et al., 2017), yang akibatnya dapat mencegah relaksasi otot polos dan berkontribusi pada dismotilitas usus. Hasil ini menunjukkan bahwa maldistribusi saraf yang mengandung NOS serta gangguan produksi NO lokal mungkin terlibat dalam patogenesis HSCR (Puri P. et al., 2020).

Sel Interstitial Cajal. Kelainan Interstitial Cell of Cajal (ICC, Sel Interstitial Cajal) telah dijelaskan dalam beberapa gangguan motilitas usus termasuk HSCR. ICC berkurang dan jaringannya tampak terganggu di segmen aganglionik HSCR. ICC juga berkurang pada lapisan muskularis usus pasien HSCR, dan hanya beberapa ICC yang dapat ditemukan di sekitar berkas saraf tebal di ruang antara dua lapisan muskularis usus aganglionik. Fungsi ICC yang terganggu dan ketidakberaturannya pada proksimal zona transisional HSCR telah diduga berkontribusi pada masalah dismotilitas persisten pascaoperasi pull-through (Karim et al., 2021; Klein & Varga, 2020; Puri P. et al., 2020).

Platelet-Derived Growth Factor Receptor α^+ -Cells (PDGFR α^+) baru-baru ini didokumentasikan di kolon manusia. Sel-sel ini ditemukan terdistribusi dalam pola yang sama seperti ICC dan ditemukan di samping neuron dan SMC. Sel PDGFR α^+ berperan dalam neurotransmisi dan modulasi kontraksi otot polos. Baru-baru ini penurunan ekspresi PDGFR α^+ di kolon HSCR telah dijelaskan dan menunjukkan peran sel-sel ini

dalam patofisiologi HSCR (Langer, 2020; O'Donnell et al., 2016; Puri P. et al., 2020).

Sel Otot Polos (Smooth Muscle Cells, SMC) adalah sel efektor usus, dan sebagai hasil komunikasi dari ENS, ICCs, dan PDGFR α ⁺, mengatur peristaltik usus. Sitoskeleton SMC terdiri dari protein yang fungsi utamanya berfungsi sebagai kerangka struktural yang mengelilingi dan mendukung aparatus kontraktile filamen aktin dan miosin dalam tubuh SMC. Ekspresi protein sitoskeletal pada otot polos HSCR telah dilaporkan tidak ada atau lemah pada usus aganglionik, sedangkan pada usus ganglionik ekspresi SMC sedang hingga kuat pada otot polos usus normal dan usus ganglionik. Studi pada glikoprotein permukaan mengungkapkan ekspresi yang berubah menunjukkan interaksi sel-sel yang terganggu antara SMC pada pasien dengan HSCR (O'Donnell et al., 2016; Puri P. et al., 2020).

Matriks protein ekstraseluler. Kelainan matriks protein ekstraseluler telah dijelaskan pada HSCR. Hal ini ditandai dengan distribusi komponen matriks protein ekstraseluler yang tidak normal pada usus aganglionik pada model hewan tikus termasuk laminin, kolagen tipe IV, glikosaminoglikan, dan proteoglikan. Konsentrasi laminin di usus aganglionik telah dilaporkan dua kali lebih tinggi daripada di usus normoganglionik HSCR dan tiga kali lebih besar dari kontrol yang sesuai usia. Selain itu, kelebihan kolagen VI pada model hewan pengerat dengan HSCR oleh karena penurunan migrasi enteric neural crest-derived cell (ENCDC) (Soret et al., 2015). Efek penghambatan kolagen VI pada migrasi ENCDC sebagian dapat menjelaskan mengapa anak-anak dengan sindrom Down memiliki peningkatan risiko HSCR karena gen kolagen VI berada pada kromosom 21 (Puri P. et al., 2020).

Patofisiologi HAEC

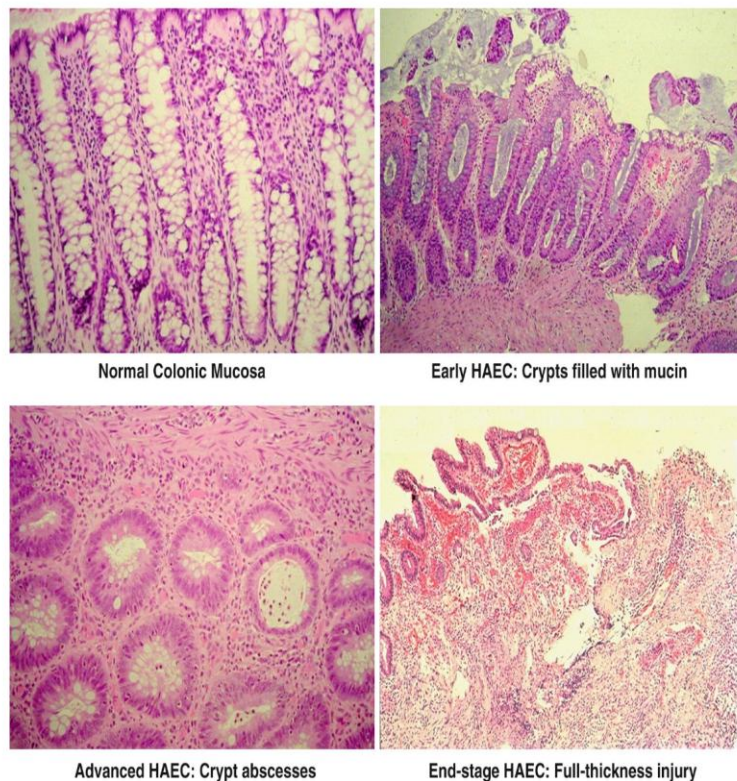
Walaupun menjadi penyebab utama morbiditas dan mortalitas pada penyakit HSCR, patomekanisme HAEC masih kurang dipahami. Dalam satu dekade terakhir ada empat teori telah dikemukakan untuk menjelaskan terjadinya HAEC, diantaranya. dismotilitas usus, disbiosis mikrobiota usus, perubahan fungsi barier usus, dan gangguan respons imun mukosa usus (Demehri et al., 2020; Lewit et al., 2022; Li et al., 2023; Zhang et al., 2022).

Secara historis, Swenson dan Fisher pada tahun 1956 pertama kali memberikan hipotesa bahwa HAEC disebabkan oleh defek pada metabolisme air dan elektrolit. Teori selanjutnya termasuk obstruksi mekanis parsial yang menyebabkan kolitis. Pengalaman selanjutnya dengan gangguan tersebut berimplikasi pada berbagai penyebab, termasuk defek imunitas mukosa, gangguan motilitas, produksi musin yang abnormal, dan infeksi. Karena tidak ada etiologi tunggal yang telah diidentifikasi, entitas klinis HAEC kemungkinan merupakan akibat umum dari berbagai disfungsi homeostasis intestinal (Demehri et al., 2020; Ji et al., 2023; S. Li et al., 2023; Mariana et al., 2020).

Pemahaman tentang perubahan histopatologis yang terkait dengan HAEC dapat memberikan wawasan tentang patomekanismenya. Mirip dengan yang lain dalam proses inflamasi kolon, HAEC secara histologis ditandai dengan cryptitis, yakni munculnya neutrofil di kriptus usus. Pada episode awal HAEC, tampilan histologis pada biopsi rektum menemukan adanya pelebaran kriptus usus dan retensi musin. Retensi musin seperti itu unik hanya untuk dua penyakit, penyakit HSCR dan fibrosis kistik. Proses histologis ini berkembang menjadi abses kriptus. Jika tidak diterapi, stadium HAEC yang lebih lanjut menunjukkan ulserasi mukosa dan debris fibrinopurulen. Pada kasus yang parah, iskemia, nekrosis transmural, dan perforasi dapat terjadi, menyebabkan syok dan hipoperfusi sistemik. Sistem penilaian histologis ditunjukkan pada Gambar.10 dan mewakili perkembangan perubahan patologi dengan tingkat keparahan yang meningkat. Menariknya, temuan patologi ini telah ditemukan di segmen aganglionik maupun ganglionik. Hal ini menunjukkan bahwa mekanisme yang berkontribusi melampaui mekanisme sederhana seperti distensi usus atau tidak adanya ganglion (Demehri et al., 2020; S. Li et al., 2023; Mariana et al., 2020).

Patomekanisme HAEC lain yang diusulkan adalah obstruksi parsial, yang dapat menyebabkan

stasis feces, pertumbuhan bakteri yang berlebihan, dan translokasi bakteri. Penemuan striktur atau penyempitan anastomosis secara konsisten diamati oleh sejumlah peneliti sebagai faktor risiko untuk berkembang menjadi HAEC, dan ini mungkin berhubungan dengan patofisiologinya . Keberhasilan pengobatan pasien dengan HAEC berulang dengan operasi sphincterotomy internal atau myotomy posterior, mendukung obstruksi fungsional sebagai etiologi pada beberapa pasien. Namun HAEC juga terjadi pada bayi tanpa bukti obstruksi, termasuk pasien dengan kolostomi diversif, maka faktor lain juga berpengaruh (Demehri et al., 2020; Heuckeroth, 2018; Lewit et al., 2022).



Gambar 1. Temuan histopatologis HAEC.

Gambar kiri atas - mukosa normal. Gambar kanan atas – pelebaran kript, Gambar kiri bawah - musin yang tertahan (retensi musin). kanan bawah – debris ibrinopurulen intraluminal atau ulserasi mukosa (Puri P. et al., 2020).

Peningkatan risiko HAEC pada pasien dengan Trisomi 21 berpotensi menunjukkan peran genetik dalam etiologi HAEC. Etiologi predisposisi ini tidak dipahami. Namun, bayi dengan Trisomi 21 memiliki defisiensi imun yang mencakup garis keturunan sel T dan sel B, serta disfungsi pada neutrofilnya. Hal ini berkontribusi pada predisposisi sub kelompok HSCR untuk berkembang menjadi HAEC. Tidak ada kelainan genetik yang terbukti menyebabkan HAEC; namun beberapa variasi genetik berkorelasi dengan penyakit yang lebih parah. Misalnya, disfungsi otonom usus telah dikaitkan dengan mutasi pada protoonkogen RET, yang diketahui terkait dengan HSCR. Selain itu, variasi dalam gen imunomodulator ITGB2 (CD18) telah ditemukan pada 66% pasien dengan HSCR, dengan 59% dari pasien ini menjadi HAEC. Lebih dari satu variasi gen ITGB2 dikaitkan dengan HAEC yang lebih berat. Penelitian lebih lanjut tentang peran variasi genetik dalam HAEC dapat menjelaskan lebih lanjut tentang patofisiologi HAEC (Demehri et al., 2020; Lewit et al., 2022; Zhang et al., 2022).

Karena kelainan utama pada HSCR adalah aganglionik usus kongenital maka sistem saraf enterik (ENS) yang abnormal tetap menjadi penyebab patofisiologi HAEC. ENS memiliki peran dalam homeostasis usus, termasuk motilitas, fungsi barrier epitel, imunitas mukosa, transportasi epitel, dan regulasi mikrobiota

usus. Disfungsi ENS dapat menginisiasi atau mencetuskan siklus inflamasi pada HAEC. Miyahara et al. (2009) menunjukkan penanda imaturitas neuron di proksimal, usus ganglionik normal pasien HSCR, dan ini menunjukkan disfungsi ENS di luar segmen aganglionik. ENS abnormal seperti itu dapat menciptakan ketidakseimbangan usus, dimana gangguan seperti obstruksi parsial atau pertumbuhan bakteri yang berlebihan dapat menyebabkan enterokolitis (Demehri et al., 2020; Ji et al., 2023).

Komponen mendasar dari homeostasis usus adalah fungsi penghalang epitel (epithelial barrier function, EBF), fungsi gabungan dari faktor-faktor termasuk produksi musin, imunoglobulin intraluminal, epithelial tight junctions, dan sistem saraf enterik (ENS). Disfungsional EBF dapat menyebabkan perlekatan organisme patologis ke enterosit. Yang paling menarik adalah penemuan perkembangan perilaku enteroadhesif pada organisme selama episode HAEC (yaitu, penetrasi mikroba pada lapisan musin diikuti oleh perlekatan bakteri ke lapisan sel epitel). Fenomena ini ditunjukkan dengan perlekatan *C. difficile*, *Cryptosporidium*, dan *E. coli* hingga 39% pasien dengan HAEC dalam beberapa laporan (Demehri et al., 2020; Lewit et al., 2022).

Salah satu manifestasi histologis HAEC yang lebih menarik adalah kelimpahan musin yang merusak sel kript. Hal ini menjadi topik utama penelitian awal terkait sifat musin tersebut. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa sifat musin ini bergeser ke arah produksi musin netral, baik dalam jumlah maupun komposisi, dan penurunan asam sulfomusin sehingga menyebabkan disfungsi EBF. Pergeseran ini (peningkatan musin netral dan penurunan sulfomusin asam) selanjutnya berkorelasi dengan hilangnya fungsi barrier pada pendekatan in vitro (Demehri et al., 2020; S. Li et al., 2023; Zhang et al., 2022).

Komponen kunci dari musin adalah kelompok protein MUC. Produksi MUC-2, mucin dominan yang diekspresikan pada manusia, sangat menurun pada pasien dengan HSCR, dan untuk sampel yang diperiksa selama episode HAEC, produksi MUC-2 hampir tidak terdeteksi pada tingkat protein. Selain itu, penurunan pergantian musin kolon total berkorelasi dengan peningkatan risiko perkembangan HAEC. Perubahan produksi dan komposisi musin tersebut mungkin sekunder akibat kelainan pada ENS yang dijelaskan di atas, karena sel goblet yang mengeluarkan mukus diatur oleh sel neuroendokrin submukosa, yang berkurang pada pasien dengan HAEC. Regulator lain dari fungsi penghalang epitel usus, seperti sel mast dan sel glial enterik, tidak normal pada HSCR, tetapi belum sepenuhnya diteliti pada HAEC. Akhirnya, menarik untuk berspekulasi bahwa produksi musin yang berubah sebenarnya bisa menjadi sumber nutrisi untuk bakteri tertentu pada pasien dengan enterokolitis. Baru-baru ini, organisme yang relatif tidak dikenal, *Akkermansia* spp., khususnya, *Verrucomicrobia* tumbuh subur pada lendir dan baru-baru ini terlibat dalam perkembangan kondisi inflamasi, termasuk inflammatory bowel disease. Walaupun pemeriksaan ekstensif populasi mikroba pasien HAEC belum banyak dilakukan, akan menarik untuk meneliti perluasan populasi tersebut pada pasien HSCR (Demehri et al., 2020; Heuckeroth, 2018; Zhang et al., 2022).

Karena abnormalitas EBF menyebabkan hilangnya integritas mukosa maka mukosa pasien dengan HAEC menunjukkan respon pemulihan yang berkurang. Berkurangnya ekspresi gen caudal type homeobox (CDX) tipe 1 dan gen caudal type homeobox (CDX) tipe 2 telah ditemukan pada mukosa pasien dengan HAEC. Karena gen-gen ini terlibat dalam proliferasi dan diferensiasi mukosa, hal ini menghambat penyembuhan mukosa, yang dapat menyebabkan kerusakan mukosa yang berkepanjangan dan enterokolitis selanjutnya (Demehri et al., 2020; S. Li et al., 2023).

Komponen lain dari pertahanan epitel usus yang terlibat dalam HAEC adalah sistem kekebalan mukosa. Sekretori IgA, imunoglobulin utama pada saluran usus, berperan dalam mencegah translokasi bakteri pada usus sehat. Wilson-Storey dan Scobie pada tahun 1989 menunjukkan bahwa, pada pasien dengan HSCR, IgA sekretorik tidak terdeteksi dalam saliva walaupun meningkat pada mukosa bukal. Pada pasien HAEC, IgA sekretorik tidak ada sama sekali pada mukosa bukal. Hasil yang sama pada pemeriksaan spesimen reseksi kolon yang dipelajari oleh Imamura et al. pada tahun 1992 yang menunjukkan peningkatan IgA, IgM, dan IgG pada sel plasma di lamina propria usus pasien HAEC, dengan penurunan IgA luminal di segmen aganglionik dari pasien yang sama. Temuan serupa pada model tikus HAEC dengan menggunakan tikus piebald-lethal, dimana peningkatan awal imunoglobulin diukur pada

awal kehidupan diikuti oleh penurunan tajam menjelang kematian hewan-hewan ini. Perubahan imunitas lain yang dicatat pada pasien dengan HAEC termasuk peningkatan distribusi natural killer cells CD57+, monosit/makrofag CD68+, dan leukosit CD45RO+ pada usus pasien HAEC. Untuk menentukan apakah perubahan ini merupakan defek primer yang menjadi predisposisi HAEC, atau memang akibat enterokolitis, Turnock et al. pada tahun 1992 mengevaluasi biopsi hisap rektal bayi dengan HSCR dan menemukan tingkat imunoglobulin mukosa yang serupa terlepas dari adanya HAEC. Hal ini menunjukkan bahwa pada pasien dengan HAEC, produksi IgA mukosa utuh akan tetapi transfer ke intraluminal yang kurang sehingga membatasi peran IgA dalam pertahanan mukosa. Temuan ini berimplikasi pada defisiensi imun intrinsik dalam perkembangan HAEC, yang dapat menjelaskan peningkatan risiko pada pasien dengan Trisomi 21, yang diketahui memiliki sel T sitotoksik abnormal dan fungsi humoral (Demehri et al., 2020; Heuckeroth, 2018; Lewit et al., 2022; S. Li et al., 2023).

Faktor-faktor yang dijelaskan di atas dapat menciptakan lingkungan disfungsional di mana mikrobiota usus rentan terhadap perubahan komposisi patologis yang mengarah ke HAEC. Etiologi mikroba HAEC telah diselidiki sejak laporan pertama tentang titer toksin *C. difficile* yang tinggi pada pasien dengan HAEC dibandingkan dengan pasien yang hanya HSCR dan kontrol normal. Temuan ini tidak dibuktikan dalam penelitian selanjutnya, yang menemukan variabel tingkat pengangkutan *C. difficile*. Meskipun tidak dianggap sebagai penyebab tunggal, nyatanya *C. difficile* berperan dalam terjadinya HAEC, dengan tingkat mortalitas sebesar 50% jika terjadi kolitis pseudomembranous (Demehri et al., 2016; Lewit et al., 2022; Mc Laughlin et al., 2014).

Perubahan komposisi mikrobiota usus dievaluasi oleh Shen et al. pada tahun 2009, yang menemukan penurunan kolonisasi bifidobacteria dan lactobacilli, organisme probiotik, pada pasien dengan HSCR versus kontrol, dan bahkan kolonisasi yang lebih rendah pada pasien dengan HAEC (Shen et al., 2009). Penemuan disbiosis mikrobiota ini didukung oleh penelitian terbaru yang mengevaluasi mikrolora feses anak dengan HSCR selama episode HAEC dan selama remisi, menemukan pengelompokan keragaman mikrobiota dengan episode HAEC. Studi-studi ini menunjukkan bahwa ketidakseimbangan mikrobiota usus dapat mengakibatkan dominasi komunitas bakteri predisposisi untuk terjadi HAEC, meskipun penelitian lebih lanjut harus dilakukan untuk menetapkan organisme spesifik yang terlibat (Demehri et al., 2016; Frykman et al., 2015; Y. Li et al., 2016; Neuvonen et al., 2018; W. Tang et al., 2020).

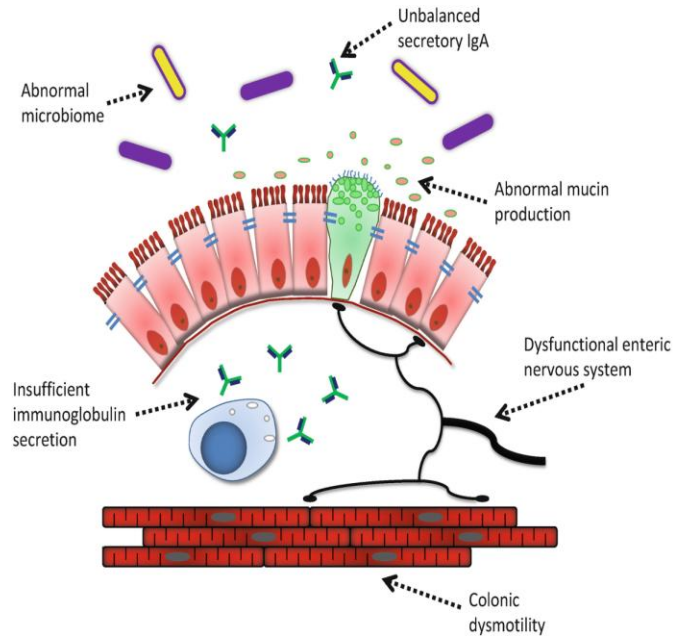
Etiologi infeksi telah dikaitkan dengan HAEC oleh beberapa laporan penelitian sebelumnya. Namun dengan berkembangnya teknik sekuensing materi genetik, Next Generation Sequencing (NGS), dan identifikasi komponen mikrobiota usus maka para ahli kemudian beralih fokus dari satu organisme etiologis ke mempertimbangkan konsep disbiosis mikrobiota usus sebagai penyebab HAEC. Disbiosis mikrobiota usus didefinisikan sebagai (1) penurunan keanekaragaman spesies, (2) hilangnya spesies yang menguntungkan, dan (3) peningkatan patobion (Cheng et al., 2018; Demehri et al., 2016; Frykman et al., 2015; Lewit et al., 2022; Pierre et al., 2014).

Beberapa faktor risiko yang dapat menyebabkan HAEC diantaranya, keterlambatan dalam mendiagnosis penyakit HSCR, penderita HSCR dengan tipe long segment, adanya kelainan penyerta seperti Trisomi 21 (Sindrom Down) dan atau komplikasi pascaoperasi seperti obstruksi usus pasca-pull-through seperti adanya striktur anastomosis, segmen pull-through yang terpuntir atau residual segmen aganglionik (Demehri et al., 2020; Frykman & Short, 2012; Lewit et al., 2022).

2.1.3 Klasifikasi HSCR

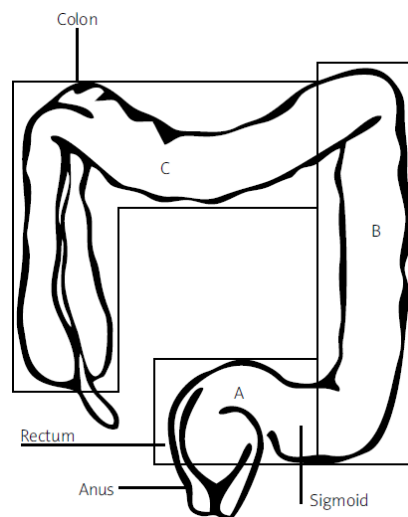
Klasifikasi HSCR berdasarkan seberapa panjang segmen kolon yang aganglionik. Secara umum, HSCR diklasifikasikan menjadi HSCR short-segment (80%), dimana segmen aganglionik tidak melebihi kolon sigmoid; HSCR long-segment (17% kasus), dimana segmen aganglionik melebihi fleksura lienalis; dan total colonic aganglionosis (TCA, 3 – 8% kasus) dimana segmen aganglionik mengenai seluruh kolon bahkan sebagian ileum. HSCR tipe Ultra short segment masih menjadi tema kontroversial diantara para

peneliti HSCR (Langer, 2020; Muise et al., 2016). Penelitian di Indonesia menunjukkan sebagian besar penderita HSCR adalah short-segment (80%), sedangkan long-segment dan TCA dijumpai pada 15% dan 7% penderita (Gunadi et al., 2023).



Gambar 2 Patomekanisme HAEC.

Dismotilitas kolon, disbiosis mikrobiota usus, disfungsi barrier usus dan gangguan respon imun mukosa usus adalah yang bertanggung jawab pada patomekanisme terjadinya HAEC (Demehri et al., 2020)



Gambar 3 Klasifikasi penyakit HSCR.

(A) Short segmen, (A+B) Long segment aganglionik, (A+B+C) Total Colonic Aganglionik (Teitelbaum & Coran, 2006)

2.1.4 Diagnosis HSCR dan HAEC

Diagnosis HSCR berdasarkan pada riwayat klinis, imaging pencitraan, dan pemeriksaan histopatologi melalui biopsi rektum, baik suction biopsy (biopsi hisap) maupun full thickness (de Arruda Lourenção et al., 2013). Sebagian besar pasien (80 – 90%) didiagnosis selama periode neonatus. Gejala khas pada neonatus adalah pengeluaran mekonium yang terlambat. Lebih dari 90% pasien gagal mengeluarkan mekonium dalam 24 jam pertama kehidupan. Keluhan lain berupa distensi abdomen (Gbr. 4) dan muntah pada hari pertama kehidupan.

Beberapa pasien datang kemudian di masa kanak-kanak, atau bahkan saat dewasa, dengan konstipasi kronis, gagal tumbuh, dan perut kembung. Meskipun pasien umumnya adalah bayi laki-laki cukup bulan, HSCR juga dapat terjadi pada bayi prematur. Prematuritas tercatat pada 257 kasus dari total 4.147 bayi, memberikan tingkat prevalensi 6% bayi prematur yang didiagnosis dengan HSCR. Menariknya, dalam beberapa tahun terakhir, prevalensi HSCR yang lebih tinggi telah dilaporkan pada bayi prematur dibandingkan tahun-tahun sebelumnya. Dengan demikian, walaupun jarang, HSCR harus dipertimbangkan pada bayi prematur yang mengalami gejala obstruksi usus (Duess & Puri, 2015; Langer, 2020; Puri P. et al., 2020).



Gambar 4. Klinis abdomen bayi dengan HSCR.
Anak usia 2 hari dengan perut distensi dan mekonium terlambat. Diagnosis HSCR terkonfirmasi biopsi rektum (Puri P. et al., 2020)

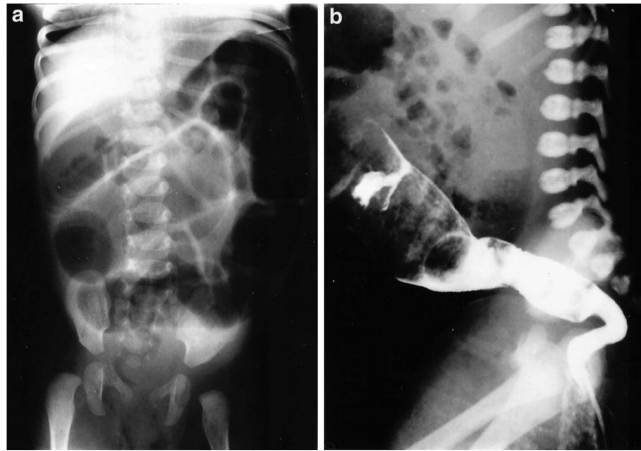
Dalam beberapa laporan ditemukan bahwa sepertiga bayi mengalami demam, muntah bilious, perut kembung, dan diare akibat HAEC. HAEC masih merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas pasien HSCR (Gosain dan Brinkman, 2015), di mana 25 – 30% kasus HSCR berakhir pada mortalitas yang disebabkan oleh HAEC (Lewit et al., 2020).

Imaging/Pencitraan. Pemeriksaan foto polos abdomen pada neonatus dengan HSCR akan menunjukkan tanda-tanda obstruksi distal dengan dilatasi usus proksimal, air-fluid level, dan gambaran gasless di rongga pelvis. Kadang-kadang, masih dapat terlihat sejumlah kecil udara di rektum yang spastik dan kolon yang melebar di atasnya sehingga meningkatkan kecurigaan HSCR (Gbr. 5a). Foto polos abdomen pada pasien TCA dapat menunjukkan tanda-tanda obstruksi ileum dengan air-fluid level atau dilatasi usus proksimal. Pada pasien dengan HAEC, foto polos abdomen dapat menunjukkan penebalan dinding usus dengan ketidakteraturan mukosa atau loop kolon yang melebar, menunjukkan toxic megacolon. Pneumoperitoneum dapat ditemukan pada pasien yang mengalami perforasi. Perforasi intestinal spontan telah dilaporkan pada 3% pasien dengan HSCR (Langer, 2020; Puri P. et al., 2020; Ralls & Coran, 2021).

Kontras enema yang dilakukan oleh ahli radiologi berpengalaman mencapai tingkat keandalan yang tinggi dalam mendiagnosis HSCR pada pasien neonatus. Penting diingat bahwa bayi tidak boleh dilakukan manipulasi rektum, baik rectal wash-out maupun colok dubur, sebelum kontras enema karena dapat mengganggu tampilan zona transisi dan memberikan diagnosis negatif palsu. Tampilan khas HSCR pada pemeriksaan kontras enema akan menunjukkan aliran kontras dari rektum yang tidak dilatasi melalui

zona transisi berbentuk kerucut (cone-shaped) ke dalam kolon yang melebar (Gbr. 5b). Beberapa kasus mungkin menunjukkan transisi tiba-tiba antara kolon proksimal yang melebar dan segmen aganglionik distal (Langer, 2020; Ralls & Coran, 2021).

Dalam beberapa kasus, temuan pada kontras enema tidak dapat disimpulkan sehingga foto retensi 24 jam setelah kontras enema dapat mengkonfirmasi diagnosis dengan menunjukkan kontras yang tertahan dan seringkali menampilkan tampilan zona transisional (Gbr. 6). Dengan adanya enterokolitis yang memperberat HSCR, gambaran umum akan menunjukkan loop usus yang melebar dengan kadar cairan dan barium enema dapat menunjukkan spasme, edema mukosa, dan ulserasi (Gbr. 7). Pada kasus TCA, kontras enema tidak patognomonik dan mungkin tidak memberikan diagnosis yang pasti. Kaliber kolon pada TCA terlihat normal pada 25 – 77% kasus (Langer, 2020; Puri P. et al., 2020).



Gambar 5. Foto polos dan kontras enema HSCR.
 (a) foto polos abdomen pada bayi usia 4 hari dengan dilatasi loop-loop kolon dan ileum. (b) Barium/Kontras enema menunjukkan zona transisi pada level sigmoid (Puri P. et al., 2020).



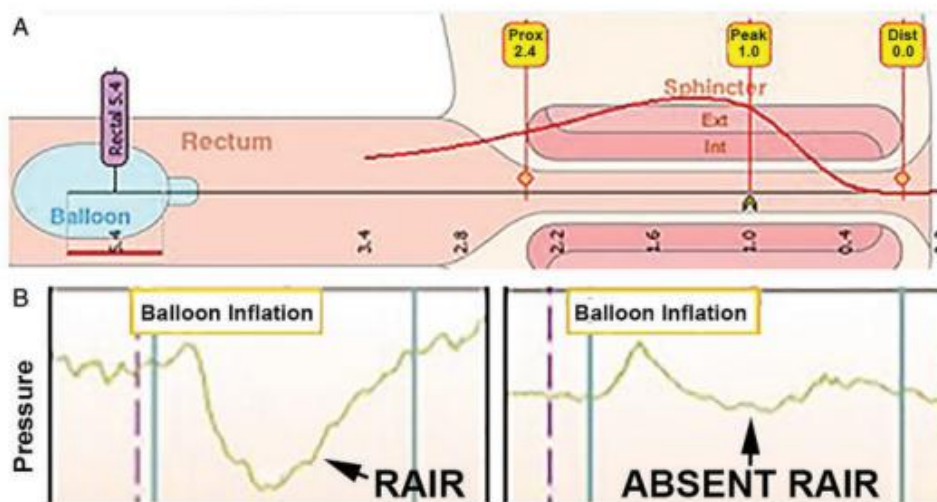
Gambar 6. Foto Retensi 24 Jam HSCR.
 Pada posisi lateral menunjukkan retensi kontras dengan zona transisi setinggi rektosigmoid (Puri P. et al., 2020).



Gambar 7. Foto polos Enterokolitis sebagai komplikasi HSCR (HAEC).
Tampak air-fluid level (Puri P. et al., 2020).

Manometri anorektal. Refleks penghambatan rekto-anal (Recto-anal Inhibitory Reflex, RAIR) didefinisikan sebagai relaksasi refleks sfingter anal internal sebagai respons terhadap distensi rektum. RAIR terdapat pada anak normal (Puri P. et al., 2020; Ralls & Coran, 2021).

Pada pasien dengan HSCR, rektum sering menunjukkan gelombang spontan dengan amplitudo dan frekuensi yang bervariasi pada fase istirahat dan aktivitas ritme sfingter internal lebih jelas. Pada distensi rektum, dengan peningkatan udara, sama sekali tidak ada relaksasi sfingter internal. Baik bayi cukup bulan maupun bayi prematur telah terbukti menunjukkan RAIR yang berkembang dengan baik dan tekanan anorektal (Gbr. 8). Namun, spesifisitas dan nilai prediksi positif manometri anorektal untuk diagnosis HSCR lebih rendah daripada biopsi hisap rektum. Kegagalan untuk mendeteksi refleks rectosphincteric pada bayi prematur dan cukup bulan diyakini karena kesulitan teknis dan bukan karena ketidakmatangan sel ganglion. Sedasi ringan, terutama pada bayi dan anak kecil, dapat mengatasi tantangan teknis yang dihadapi pada kelompok usia ini (Ambartsumyan et al., 2020; Langer, 2020; Puri P. et al., 2020).



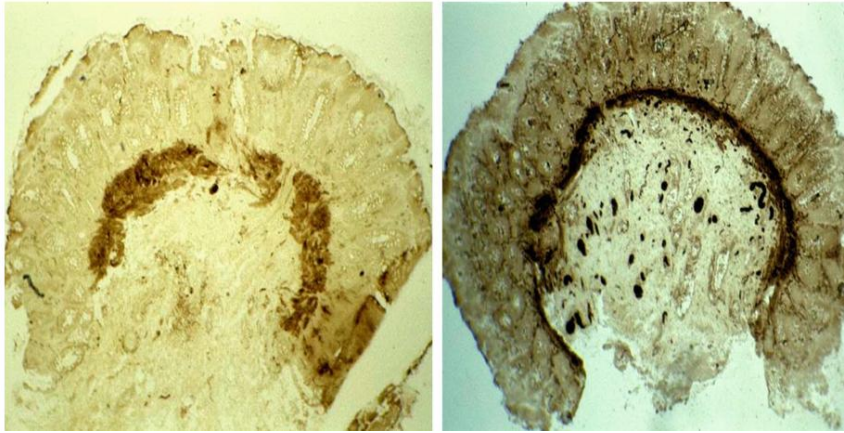
Gambar 8. Manometri anorektal
(Ambartsumyan et al., 2020)

Biopsi rektum. Standar baku emas dalam diagnosis HSCR adalah pemeriksaan histopatologi melalui biopsi rektum. Biopsi rektum, baik hisap maupun full-thickness, harus mengambil sampel pada 2 cm proksimal linea dentata sepanjang dinding posterior rektum. Letak biopsi yang terlalu distal dapat memperoleh spesimen dari daerah aganglionik fisiologis secara keliru yang menunjukkan adanya HSCR, sedangkan biopsi yang diambil terlalu proksimal (yaitu, lebih 5 cm) mungkin melewati segmen HSCR yang sangat pendek (Muisse et al., 2016).

Penting juga untuk diingat bahwa pasien yang baru selesai dilakukan pemeriksaan enema dapat menyebabkan edema mukosa sehingga dapat memengaruhi kualitas spesimen dan juga teknik yang buruk seperti penempatan sistem biopsi yang salah dan tekanan suction biopsy yang rendah berkontribusi pada spesimen biopsi yang tidak memadai (Langer, 2020; Puri P. et al., 2020).

Pengecatan dengan hematoxilin & eosin (H&E) rutin digunakan untuk mengidentifikasi absennya sel ganglion pada plexus mienterik (Auerbach) dan plexus submukosa (Meissner) dan hipertrofi serabut saraf pada pasien HSCR (Setiadi et al., 2017).

Selain pemeriksaan H&E, pengecatan imunohistokimia (IHK), baik S100 maupun Calretinin, digunakan untuk meningkatkan akurasi diagnosis HSCR. Pengenalan teknik pewarnaan IHK untuk mendeteksi aktivitas asetilkolinesterase (AChE) pada biopsi rektum adalah metode yang andal dan sederhana untuk mendiagnosis HSCR (de Arruda Lourenção et al., 2013). Pada anak normal, aktivitas AChE hampir tidak terdeteksi pada lamina propria dan mukosa muskularis, namun sel ganglion submukosa terwarnai kuat. Pada pasien HSCR, ada peningkatan yang nyata dalam aktivitas AChE di lamina propria dan muskularis yang terbukti sebagai serat saraf kolinergik yang kasar dan diskrit berwarna coklat hingga hitam (Gbr. 9) (Puri P. et al., 2020). Pada TCA, aktivitas AChE pada biopsi rektum menunjukkan pola atipikal, berbeda dari yang klasik. Serat AChE positif dapat ditemukan di lamina propria serta mukosa muskularis. Namun, serat kolinergik ditemukan dengan kepadatan yang lebih rendah daripada HSCR klasik.

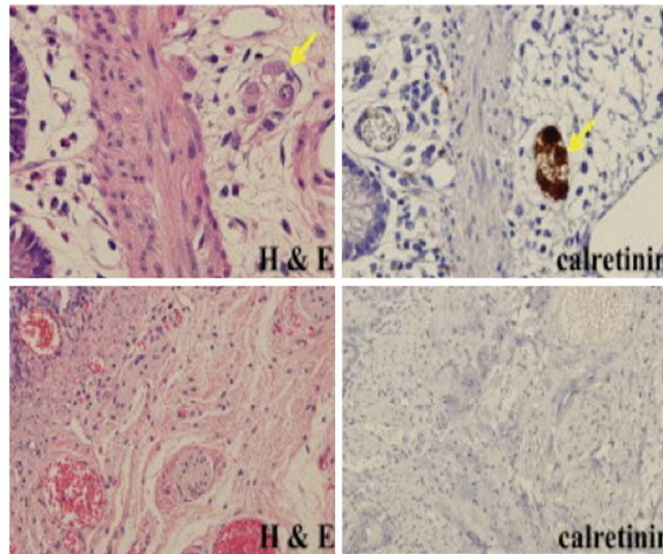


Gambar 9. Pewarnaan AChE pada biopsi hisap rektum.
 (a) Rektum normal menunjukkan pewarna AChE yang minimal pada mukosa, lamina propria dan mukosa muskularis. (b) HSCR ditandai dengan pewarnaan AChE yang positif pada saraf lamina propria dan mukosa muskularis (Puri P. et al., 2020)

Dalam dekade terakhir pemeriksaan Calretinin, protein pengikat kalsium yang berfungsi sebagai sensor/modulator kalsium dan diekspresikan dalam sel ganglion serta serat saraf mukosa, telah diajukan sebagai tes diagnostik tambahan pada HSCR. Segmen aganglionik tidak memiliki imunoreaktivitas Calretinin pada saraf enterik. Sensitivitas dan spesifisitas Calretinin setara dengan AChE rapid. Bahkan Calretinin mungkin lebih informatif ketika jaringan yang tidak memadai untuk menegaskan diagnosis dengan H&E (Gbr. 10). Sebuah studi baru-baru ini melaporkan bahwa diagnosis pasti atau eksklusi HSCR dengan Calretinin saja lebih akurat daripada hanya AChE rapid (Beltman et al., 2022).

Walau demikian dengan alasan penggunaan relatif lebih mudah dan lebih terjangkau untuk kepentingan klinis di negara-negara berkembang dengan keterbatasan sumber daya seperti di berbagai daerah di Indonesia maka pemeriksaan H&E sudah lebih dari cukup untuk mendiagnosis HSCR jika dibandingkan dengan baku emas IHK S100 dan Calretinin (Setiadi et al., 2017).

Penegakan diagnosis dan parameter yang digunakan yang berbeda-beda antar senter menyebabkan perbedaan insidensi HAEC secara global. Diagnosis klinis HAEC kadang didasarkan pada gejala subjektif yang tidak spesifik termasuk distensi abdomen dan diare. Gejala-gejala ini sering tumpang tindih dengan penyakit gastrointestinal lain yang umum selama masa kanak-kanak (Gosain et al., 2017; Lewit et al., 2022; S. Li et al., 2023).

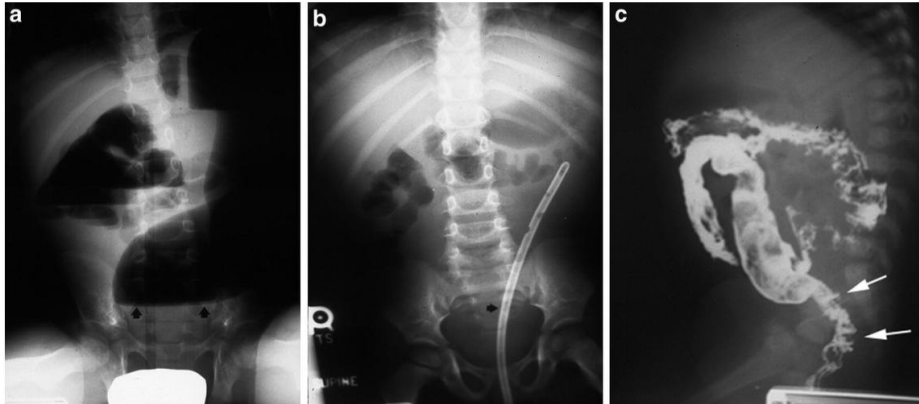


Gambar 10 Pewarnaan Calretinin pada biopsi hisap rektum.
(Puri P. et al., 2020)

Diagnosis HAEC dapat ditegakkan menggunakan sistem skor HAEC, sistem penilaian untuk diagnosis HAEC melalui pendekatan konsensus dengan menggunakan metode Delphi (Pastor et al., 2009). Skor HAEC terdiri dari 16 variabel yang meliputi anamnesis, pemeriksaan fisik, radiologis, dan laboratorium.

Anamnesis dan pemeriksaan fisis meliputi diare yang menyemprot, diare dengan feses bau busuk, diare berdarah, adanya riwayat enterokolitis sebelumnya. Dan dalam pemeriksaan fisis ditemukan adanya feses menyemprot pada saat pemeriksaan colok dubur, distensi abdomen, penurunan perfusi perifer dan letargi serta demam. 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%) (Demehri et al., 2020; Pastor et al., 2009).

Pemeriksaan radiologis pada HAEC dengan foto polos abdomen kemungkinan akan menunjukkan dilatasi kolon (sensitivitas 90%), tetapi ini tidak spesifik (spesifisitas 24%) dengan multiple air-fluid level. Distensi usus gaseous dengan gasless setinggi proyeksi rectosigmoid “intestinal cutoff sign” (Gbr. 11) – keduanya sensitif (74%) dan spesifik (86%) untuk HAEC. Jika dilakukan foto kontras enema, maka akan menunjukkan kolon distal spastik dengan spikulasi lapisan mukosa, konsisten dengan adanya mukosa yang inflamasi dan erosi, sawtooth appearance (Gbr. 11c). namun penting untuk diingat bahwa foto kontras enema harus dihindari jika muncul klinis HAEC karena risiko perforasi yang besar jika ditambah tekanan intraluminal pada pemeriksaan kontras enema. (Demehri et al., 2020).



Gambar 11 Foto polos abdomen pasien HAEC.

- (a) Dilatasi kolon dengan udara massif intralumen dan cut-off tiba-tiba setinggi pelvis pada pasien HAEC pasca operasi. (b) Foto polos pasien yang sama setelah insersi rectaltube (panah), dengan penurunan yang nyata distensi kolon. (c) Kontras Enema pasien HAEC distal usus yang spastik, spikulasi pada lapisan mukosa, mukosa inflammasi dan erosi (panah) (Demehri et al., 2020)

Pemeriksaan laboratorium dengan tanda-tanda infeksi dan inflamasi akut meliputi leukositosis dan shift to left.

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

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 mucosal lining	1
Cutoff sign in rectosigmoid with the absence of distal air	1
Pneumatosis	1
Laboratory	
Leukocytosis	1
Shift to left	1
Total	20

Ada beberapa nilai ambang batas skor yang digunakan untuk menegaskan diagnosis HAEC, yaitu ≥ 10 dan > 4 . Terdapat perbedaan signifikan pada frekuensi HAEC yang menggunakan sistem skor ≥ 10 dan ≥ 4 , yaitu 7,1% dan 70% ($p < 0,0001$). Pasien dengan anemia berisiko lebih tinggi untuk terkena HAEC setelah TEPT (OR=3,77; IK 95%=1,28-11,1; $p=0,027$). Sementara itu, jenis kelamin, usia saat diagnosis, usia saat terapi definitif, kadar albumin, dan status gizi tidak berhubungan dengan kejadian HAEC setelah

TEPT ($p>0,05$). Selain itu, tidak ada hubungan antara tingkat pendidikan ibu, usia ibu saat hamil, dan usia kehamilan dengan kejadian HAEC setelah terapi definitif TEPT ($p>0,05$). Meskipun tidak signifikan ($p=0,07$), frekuensi HAEC pascaoperasi Soave kecenderungan lebih tinggi pada pasien dengan usia ibu saat melahirkan <35 tahun dibandingkan pasien dengan usia ibu saat melahirkan >35 tahun ($OR=7,9$; $1K\ 95\%=0,9-72,1$) (Gunadi et al., 2020; Gunadi, Karina, et al., 2018). Nilai skor >4 terbukti lebih bermanfaat secara klinis untuk mendiagnosis HAEC, terutama kasus ringan (Gunadi et al., 2021).

Pemeriksaan histopatologi diperlukan pada pasien yang datang berulang kali dengan gejala HAEC guna menyingkirkan aganglionosis pada neorektum sebagai penyebab obstruksi mekanis atau residual segmen proksimal. Peran biopsi rektum dalam diagnosis HAEC masih kontroversial dan tidak direkomendasikan selama fase akut mengingat tingginya risiko perforasi, kecuali diagnosis HSCR belum ditegakkan. Namun pertimbangan yang kuat untuk aganglionosis yang menetap atau berulang harus dilakukan pada anak dengan HAEC berulang (Demehri et al., 2020; Lewit et al., 2022).

Menurut Teitelbaum, berdasarkan kelainan histopatologi yang ditemukan pada penderita HAEC dapat dikelompokkan seperti tampak pada Tabel 2 dan table 3. Perubahan histopatologi ini menunjukkan mudahnya organisme masuk kedalam enterosit dan melepaskan toksin yang dapat menyebabkan timbulnya peradangan mukosa (Demehri et al., 2020; Lewit et al., 2022).

Table 2 Grading System HAEC berdasarkan kelainan histopatologi
(Teitelbaum & Coran, 2013)

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

Table 3 Skor probable, definite dan severe HAEC (Gosain et al., 2017)

American Pediatric Surgical Association Hirschsprung Disease Interest Group guideline for the diagnosis of HAEC				
Grade	Description	Clinical history	Physical examination	Radiographic findings
I	Possible HAEC	► Anorexia ► Diarrhea	► Mild abdominal distention	► Normal ► Mild ileus gas pattern
II	Definite HAEC	► Previous HAEC episode ► Explosive diarrhea ► Fevers ► Lethargy	► Fever ► Tachycardia ► Abdominal distention ► Abdominal tenderness ► Explosive gas/stool on digital rectal examination	► Ileus gas pattern ► Air/fluid levels ► Dilated loops of bowel ► Rectosigmoid cut-off
III	Severe HAEC	► Obstipation ► Obtunded	► Decreased peripheral perfusion ► Hypotension ► Altered mentation ► Marked abdominal distention ► Peritonitis	► Pneumatosis ► Pneumoperitoneum
HAEC, Hirschsprung-associated enterocolitis.				

2.1.5 Tatalaksana HSCR dan HAEC

Setelah diagnosis HSCR ditegakkan dengan pemeriksaan histopatologi, bayi harus disiapkan untuk operasi. Jika bayi baru lahir mengalami enterokolitis maka harus segera dilakukan koreksi dehidrasi dan ketidakseimbangan elektrolit dengan resusitasi cairan yang sesuai yang disertai dengan pemberian antibiotik. Sangat penting untuk mendekompresi usus sedini mungkin pada bayi dengan HSCR (Lewit et al., 2022; Puri P. et al., 2020).

Dekompresi usus dapat dilakukan dengan irigasi rektal dengan cairan salin NaCl 0,9% dengan volume 20 cc/kgBB tiga kali sehari melalui kateter besar yang diinsersi setinggi proksimal rektum atau kolon desendens. Beberapa bayi mungkin memerlukan kolostomi "leveling". Level dimana kolostomi ditempatkan berdasarkan frozen section dari biopsi seromuskular kolon pada saat operasi. Satu hal yang harus dipastikan adalah ditemukannya sel ganglion normal di lokasi kolostomi. Pada pasien yang disertai dengan kelainan penyerta seperti penyakit jantung bawaan atau sindrom hipoventilasi sentral kongenital harus dikelola dan distabilkan terlebih dahulu sebelum dilakukan terapi definitif (Duess & Puri, 2015; Langer, 2020).

Terapi definitif HSCR adalah operasi pull-through dengan prinsip dasar membuang bagian usus yang aganglionik serta menyambung usus yang berganglion dengan anus dengan mempertahankan mekanisme spingter yang utuh (Gunadi et al., 2021; Puri P. et al., 2020).

Dalam beberapa tahun terakhir, sebagian besar kasus HSCR didiagnosis pada periode neonatus. Banyak senter pelayanan sekarang melakukan operasi pull-through satu tahap pada bayi baru lahir dengan tingkat morbiditas minimal dengan hasil yang memuaskan. Keuntungan dari operasi pada bayi baru lahir adalah bahwa dilatasi kolon dapat dikontrol dengan cepat dengan wash-out dini dan pada saat operasi kaliber usus yang di-pull-through-kan mendekati normal sehingga memungkinkan anastomosis yang lebih akurat dan meminimalkan kebocoran dan infeksi cuff usus (Cheek et al., 2017; Gunadi et al., 2021; Ruttenstock & Puri, 2010).

Ada beberapa metode pull-through yang dikembangkan untuk terapi definitif HSCR, antara lain rektosigmoidektomi yang diperkenalkan oleh Swenson dan Bill, pendekatan retrorektal yang dikembangkan oleh Duhamel, prosedur endorektal yang dikembangkan oleh Soave dan anastomosis kolorektal anterior yang dikembangkan oleh Rehbein (Balela et al., 2023; Gunadi et al., 2021). Hasil jangka panjang dari salah satu operasi ini memuaskan jika dilakukan dengan benar. Baru-baru ini, beberapa peneliti telah menjelaskan dan menganjurkan berbagai prosedur pull-through satu tahap pada bayi baru lahir dengan menggunakan teknik laparoskopi minimal invasif. Banyak ahli bedah anak dalam beberapa tahun terakhir melakukan operasi transanal endorektal pull-through yang dilakukan tanpa membuka abdomen dan telah melaporkan hasil yang sangat memuaskan pada HSCR tipe rektosigmoid (Bjørnland et al., 2017; Cheek et al., 2017; Gunadi et al., 2021).

Kolostomi pada penyakit HSCR. Penting untuk diingat bahwa kolostomi masih dapat diindikasikan untuk anak-anak dengan enterokolitis berat, perforasi intestinal, malnutrisi, atau dilatasi kolon proksimal yang masif, serta dalam situasi dimana tidak ada dukungan histopatologi yang memadai untuk mengidentifikasi zona transisi pada frozen section. Banyak ahli bedah anak lebih memilih kolostomi transversal kanan; sementara yang lain menganjurkan melakukan kolostomi tepat di proksimal zona transisi. Ileostomi diindikasikan pada pasien yang mengalami TCA (Demehri et al., 2020; Lewit et al., 2022; Puri P. et al., 2020).

Perawatan Pascaoperasi. Sebagian besar anak yang menjalani laparoskopi atau transanal pull-through dapat segera diberi diet dalam waktu 24 – 48 jam pasca operasi. Anastomosis dikalibrasi dengan dilator berukuran sesuai umur (busi Hegar) atau dengan jari 1 – 2 minggu setelah prosedur. Meskipun sebagian besar ahli bedah anak menginstruksikan orang tua untuk melakukan dilatasi harian, program kalibrasi mingguan oleh ahli bedah lebih kurang traumatis dengan luaran pascaoperasi yang kurang lebih sama

(Langer et al., 2017; Temple et al., 2012).

Orang tua harus diajari untuk melakukan perawatan bokong anak dengan krim pelindung untuk mencegah eskoriasi kulit perineum. Selain itu, keluarga dan dokter layanan primer harus diedukasi tentang tanda dan gejala enterokolitis pascaoperasi, oleh karena hal ini dapat mengakibatkan kondisi akut dan bahkan kematian pada beberapa pasien (Langer et al., 2017; Lewit et al., 2022; Puri P. et al., 2020).

Masalah jangka panjang pada anak-anak dengan HSCR termasuk gejala obstruktif, soiling, dan enterokolitis. Penting bagi ahli bedah anak untuk memfollow-up anak-anak HSCR secara hati-hati, setidaknya sampai mereka melalui fase toilet training, untuk mengidentifikasi lebih dini dan memberikan penanganan yang tepat untuk masalah ini (Balela et al., 2023; Gunadi et al., 2021; Langer, 2020; Puri P. et al., 2020).

Tatalaksana awal pada kasus yang dicurigai HAEC adalah resusitasi, dekompresi traktus gastrointestinal, dan antibiotik spektrum luas. Tingkat keparahan episode menentukan pilihan antibiotik; episode ringan HAEC dapat diobati dengan metronidazol oral saja, sementara episode yang lebih berat harus diobati dengan terapi antibiotik intravena spektrum luas termasuk ampicilin, gentamisin, dan metronidazol. Sayangnya, hanya sedikit penelitian yang membandingkan antimikroba untuk pengobatan HAEC (S. Li et al., 2023; Zhang et al., 2022).

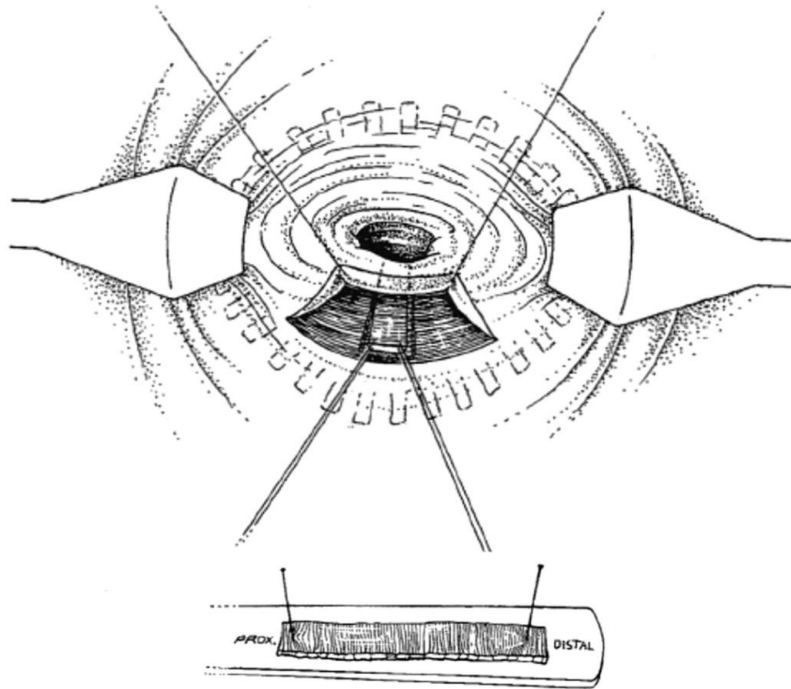
Secara klasik, kolon yang berada di bawah tekanan yang cukup besar berpotensi menjadi faktor penyebab yang kuat untuk episode HAEC. Dekompresi kolon sangat penting dan umumnya dapat dilakukan dengan rectal washout (irigasi). Rectal washout (irigasi) dengan saline (10-20 mL/kgBB) menggunakan rectal tube lubang besar harus segera dimulai dan diulangi dari dua hingga empat kali per hari sampai dekompresi yang adekuat. Pada kasus yang berat, washout harus dihindari karena risiko perforasi, tetapi insersi rectal tube yang lembut untuk dekompresi kolon sangat penting. Puasa (bowel rest) diindikasikan dengan nutrisi parenteral pada kasus yang berkepanjangan (Gosain et al., 2017; Lawal et al., 2011; Levitt et al., 2010). Ketidakmampuan untuk mendekompresi kolon secara adekuat atau kasus yang disertai dengan sepsis adalah indikasi diversifikasi dengan leveling colostomy tepat pada proksimal zona transisi. Pemeriksaan histologi frozen section intraoperatif sangat penting pada kasus di mana seorang anak yang awalnya mengalami HSCR memiliki HAEC, untuk menentukan level kolon mana yang berganglion (Demehri et al., 2020; Levitt et al., 2010; S. Li et al., 2023).

Menyingkirkan penyebab mekanis dari obstruksi usus parsial harus dilakukan pada kasus yang datang dengan episode HAEC berulang setelah menjalani prosedur pull-through. Jika pada pemeriksaan kontras enema normal, maka biopsi rektum fullthickness diperlukan untuk menyingkirkan aganglionosis pada segmen pull-through (Levitt et al., 2010). Walaupun menjadi penyebab HAEC yang jarang terjadi, pada kasus aganglionosis sekunder atau retained yang terkait dengan enterokolitis, pasien seperti ini akan membutuhkan redo pull-through (Lawal et al., 2011). Pada kasus striktur anastomosis, direkomendasikan untuk dilatasi dengan businasi dengan kemungkinan redo pull-through jika businasi tidak berhasil (Langer et al., 2017; Lawal et al., 2011).

Tatalaksana medikal untuk pengobatan HAEC termasuk antibiotik dan natrium kromoglikat. Meskipun tidak ada data untuk mendukung terapi antibiotik profilaksis pasca-pull-through, beberapa peneliti telah merekomendasikan penggunaannya dengan tanda dan gejala pertama HAEC. Sebuah studi nonrandomized oleh Rintala dan Lindahl pada tahun 2001 menunjukkan respon yang baik pada tiga dari lima pasien dengan penurunan jumlah buang air besar dan perut kembung dengan menggunakan natrium kromoglikat, penstabil sel mast, tidak diserap di saluran pencernaan. Sayangnya, belum ada studi lanjutan untuk memverifikasi hasil ini (Demehri et al., 2020; Klein & Varga, 2020).

Tatalaksana bedah atau intervensi untuk pengobatan HAEC meliputi injeksi toksin botulinum, sphincterotomy, dan posterior myotomy/myectomy (POMM) (Gbr. 12). Dengan pengamatan bahwa pasien pasca-pull-through sering memiliki sfingter rektal yang ketat, Swenson dan rekan kerja awalnya

mengusulkan agar sphincterotomy mencegah enterokolitis. Namun, evaluasi tindak lanjut tidak menunjukkan perbaikan yang signifikan dengan prosedur tersebut.



Gambar 12 Posteriormyectomy (POMM).
Muskularis diiris dan segmen selebar satu setengah sentimeter dibawa sejauh mungkin ke kranial. Sangat penting untuk menjaga orientasi segmen untuk tinjauan patologis (Demehri et al., 2020).

Pada anak-anak dengan HAEC berulang selama 1-2 tahun pasca-pull-through, prosedur POMM dapat dipertimbangkan. Walaupun luaran pasca operasi POMM juga tidak menunjukkan perbaikan yang konsisten dari beberapa laporan sebelumnya. Sebuah penelitian yang menggunakan pendekatan POMM transanal menunjukkan inkontinensia pada usia dewasa pada 4 dari 14 pasien yang menjalani prosedur POMM saat anak-anak. Laporan kecil dari berbagai kelompok menunjukkan hasil yang beragam. Ada kemungkinan bahwa etiologi inkontinensia pada pasien ini adalah transeksi sebagian atau seluruh sfingter ani interna. Jika teknik operasi POMM dimulai di atas linea dentata, kerusakan pada sfingter anal internal dapat dihindari. Wildhaber et al. pada tahun 2004 melaporkan tingkat kontinensia yang sangat baik dengan pendekatan ini untuk HAEC berulang (Wildhaber et al., 2004). Keuntungan tambahan dari penggunaan POMM adalah bahwa operasi redo pull-through masih dapat dilakukan jika miektomi tidak berhasil (Demehri et al., 2020).

Penggunaan injeksi botulinum toxin untuk terapi HAEC berulang pasca-pull-through telah menjanjikan dalam penelitian terbaru dengan perbaikan gejala dan lama rawat inap; namun, luaran jangka panjang bercampur dengan kesulitan memprediksi respon pada pasien. Akhirnya, pada kasus HAEC yang sangat berat dan berulang yang tidak responsif terhadap intervensi medis dan bedah, end ileostomy atau end colostomy adalah pilihan terakhir (Demehri et al., 2020; Gosain et al., 2017; Langer et al., 2017; Lewit et al., 2022).

2.1.6 Komplikasi HSCR dan Pencegahan HAEC

Komplikasi awal pascaoperasi yang dapat terjadi setelah operasi pull-through meliputi infeksi luka operasi, kebocoran anastomosis, striktur anastomosis, retraksi atau nekrosis neorektum, adhesi usus, dan ileus. Komplikasi lanjut termasuk konstipasi, enterokolitis, soiling, masalah anastomosis, adhesi dan komplikasi urogenital (Balela et al., 2023; Gunadi et al., 2021; Langer, 2020; Puri P. et al., 2020).

Kebocoran anastomosis adalah komplikasi awal pascaoperasi yang paling berbahaya setelah prosedur definitif abdominoperineal pull-through. Faktor-faktor yang bertanggung jawab atas kebocoran anastomosis termasuk iskemia ujung distal segmen kolon yang di-pull-through-kan, tension pada anastomosis, jahitan anastomosis yang tidak lengkap, dan manipulasi rektal yang tidak disengaja. Jika kebocoran diketahui pada pasien tanpa kolostomi, maka sangat penting untuk segera melakukan diverting colostomy, memberikan antibiotik intravena dan irigasi rektum dengan larutan antibiotik. Keterlambatan dalam melakukan diversifikasi feses cenderung mengakibatkan abses pelvis yang mungkin memerlukan laparotomi dan drainase trans-abdominal (Langer, 2020; Puri P. et al., 2020).

Retraksi Pull-through. Retraksi sebagian atau seluruh segmen kolon dari anastomosis dapat terjadi dan biasanya terlihat dalam waktu 3 minggu pascaoperasi. Evaluasi dengan anestesi umum sering kali diperlukan. Pada beberapa pasien, re-anastomosis mungkin masih dapat dilakukan secara transanal. Pada pasien dengan retraksi kurang dari 50% dari anastomosis dengan vaskularisasi yang memadai dari kolon, diverting colostomy selama kurang lebih 3 bulan mungkin diperlukan. Pada pasien dengan retraksi yang luas pada anastomosis maka rekonstruksi re-pull-through transabdominal dini sangat direkomendasikan (Lawal et al., 2011; Puri P. et al., 2020; Ralls & Coran, 2021).

Ekskoriasi Perianal terjadi pada hampir separuh pasien yang menjalani prosedur pull-through tetapi umumnya sembuh dalam waktu 3 bulan dengan terapi topikal dan manajemen diare. Sangat membantu untuk mulai mengoleskan krim barrier pada kulit perianal segera setelah operasi sampai beberapa minggu sebelumnya. Manajemen diare yang adekuat akan mempercepat penyembuhan ekskoriasi kulit perianal (Puri P. et al., 2020; Ralls & Coran, 2021).

Enterokolitis, Hirschprung Associated Enterocolitis (HAEC) adalah komplikasi yang signifikan dari HSCR baik pada periode pra dan pascaoperasi. HAEC dapat terjadi kapan saja selama periode neonatal hingga dewasa dan tidak tergantung dari penatalaksanaan medis dan prosedur pembedahan yang dilakukan. Insiden HAEC berkisar antara 20% sampai 58% (Menezes et al., 2006). Untungnya, angka kematian telah menurun selama 30 tahun terakhir dari 30% menjadi dibawah 10%. Penurunan mortalitas ini terkait dengan diagnosis dini HSCR dan HAEC, dekompresi rektum, resusitasi yang adekuat, dan terapi antibiotik. Beberapa penelitian telah melaporkan bahwa irigasi rektum pascaoperasi secara rutin menurunkan insiden dan tingkat keparahan episode enterokolitis setelah operasi definitif. Pada episode enterokolitis kronis, yang dapat terjadi pada 56% pasien, dilatasi anus (businasi) dan penggunaan metronidazol telah direkomendasikan. Namun, sebelum memulai rejimen pengobatan, enema kontras harus dilakukan untuk menyingkirkan obstruksi mekanis. Pasien dengan biopsi rektum normal dan episode HAEC berulang mungkin memerlukan sfingterotomi (Demehri et al., 2020; Frykman & Short, 2012; Lewit et al., 2022).

Konstipasi sering terjadi setelah terapi definitif HSCR dan dapat disebabkan oleh residual aganglionosis dan tonus anal yang meningkat. Dilatasi anal berulang dan kuat serta injeksi toksin botulin intrasphincteric dengan anestesi umum dapat menyelesaikan masalah ini. Pada beberapa pasien, miektomi sfingter

internal mungkin diperlukan. Pada pasien dengan jaringan parut, striktur, atau displasia neuron usus proksimal segmen aganglionik, tatalaksana sesuai dengan penyebab yang mendasarinya (Langer et al., 2017; Wildhaber et al., 2004)

Soiling cukup umum terjadi setelah semua jenis operasi pull-through. Insiden soiling yang dilaporkan berkisar antara 10% hingga 30% (Ruttenstock & Puri, 2010). Tercapainya buang air besar pascaoperasi yang normal jelas tergantung pada intensitas bowel training, latar belakang sosial, dan kecerdasan masing-masing pasien. Disabilitas mental, termasuk sindrom Down, selalu dikaitkan dengan inkontinensia jangka panjang. Pasien dengan enterokolitis praoperasi juga tampaknya memiliki risiko inkontinensia jangka panjang yang sedikit lebih tinggi. Pada beberapa pasien yang soiling sulit diatasi dan merupakan masalah sosial, prosedur enema antegrade Malone mungkin diperlukan (Menezes et al., 2006; Puri P. et al., 2020).

2.1.7 Pencegahan HAEC

Beberapa peneliti telah melaporkan bahwa HAEC praoperasi meningkatkan risiko HAEC pasca-pull-through. Idealnya, pengobatan terbaik untuk HAEC adalah pencegahannya. Rectal washouts dapat mengurangi distensi kolon dan stasis feces dan harus dilakukan sambil menunggu operasi definitif. Telah diketahui bahwa grade histologis III atau lebih tinggi pada biopsi rektum, terlepas dari riwayat klinis pasien, menunjukkan risiko tinggi untuk berkembang menjadi klinis HAEC dan merupakan indikasi untuk antibiotik profilaksis (Demehri et al., 2020; Lewit et al., 2022).

Rectal washouts pascaoperasi telah terbukti mengurangi kejadian HAEC. Dalam review oleh Marty et al. pada tahun 1995, 36% pasien pada kohort non washouts mengalami enterokolitis pascaoperasi dibandingkan dengan 8% pasien pada kohort washouts (Demehri et al., 2020). Biasanya, dilatasi dengan businasi anus rutin dianggap dapat mencegah terjadinya striktur dengan sebagian besar ahli bedah anak merekomendasikan businasi setiap hari oleh orang tua. Namun, data terbaru bertentangan dengan pernyataan ini. Dalam review retrospektif oleh Temple et al. pada tahun 2012 melaporkan anak-anak yang menjalani operasi pull-through HSCR atau malformasi anorektal yang menjalani businasi harian oleh orang tua atau kalibrasi anastomosis mingguan oleh ahli bedah, guna menghindari striktur anastomosis, menemukan tidak ada perbedaan yang signifikan dalam perkembangan HAEC (Temple et al., 2012). Terlepas dari temuan ini, telah menjadi praktik di beberapa pusat pendidikan di Indonesia untuk memulai businasi anus pada 2 – 3 minggu pasca-pull-through dan memberikan profilaksis metronidazol selama 1 – 2 bulan pertama pasca operasi.

Isosorbide dinitrate topikal atau nitrogliserin yang dioleskan ke saluran anus telah terbukti merelaksasikan otot polos sfingter anus. Beberapa peneliti telah melaporkan bahwa aplikasi pasta anal isosorbid dinitrat topikal mengarah pada perbaikan HAEC berulang dan "akhalasia sfingter internal"; meskipun jumlah pasien yang kecil membatasi interpretasi dari hasil studi ini, pendekatan ini harus dipelajari lebih lanjut di masa yang akan datang (Messina et al., 2007).

Karena potensi interaksi mikrobiota dan sel epitel yang berubah pada anak-anak dengan HAEC, banyak yang berpikir bahwa probiotik dapat memberikan manfaat profilaksis kepada pasien HAEC. El-Sawaf et al. pada tahun 2013 melaporkan uji coba probiotik multisenter, prospektif, acak, terkontrol versus plasebo pada bayi HSCR untuk menentukan apakah penggunaan probiotik dapat menurunkan insiden dan frekuensi HAEC. Sayangnya, penggunaan probiotik dosis tinggi yang diberikan secara oral tidak memberikan manfaat profilaksis apa pun kepada kelompok pasien ini. Analisis multivariat, menyesuaikan panjang aganglionosis dan usia anak, juga gagal menunjukkan manfaat probiotik bagi subkelompok anak HSCR. Hal ini tentu saja menekankan aspek multifaset (derajat HAEC) dari etiologi dan kompleksitas dari kelainan ini (Demehri et al., 2020; El-Sawaf et al., 2013).

2.1.8 Prognosis HSCR dan HAEC

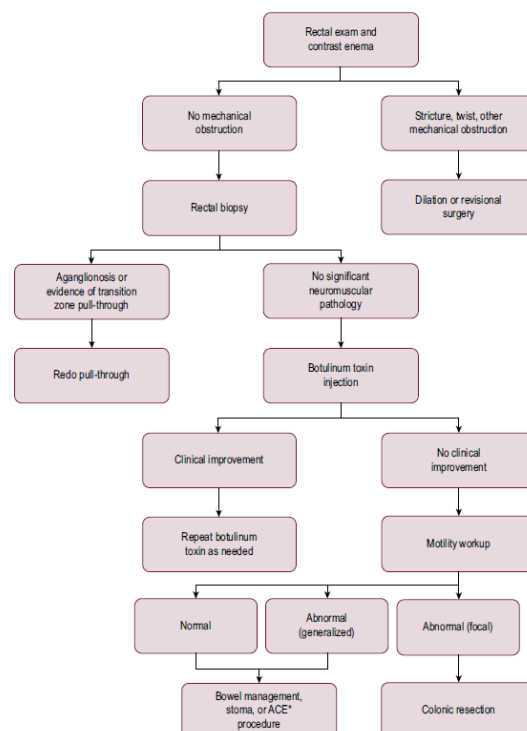
Prognosis penyakit HSCR berkaitan dengan luaran fungsional pasca tindakan definitif pull-through, antara lain, berupa gejala obstruksi persisten, soiling, konstipasi, dan HAEC. Manajemen HSCR tidak hanya tindakan operasi, namun juga meliputi tim multidisiplin dan jangka panjang, khususnya untuk mencegah dan menangani komplikasi yang fatal seperti HAEC (Bjørnland et al., 2017; Gunadi et al., 2021; Langer et al., 2017; Parahita et al., 2018).

Gejala obstruktif persisten dapat berupa perut kembung, muntah, atau konstipasi parah yang berkelanjutan. Ada lima mekanisme utama yang dikaitkan dengan munculnya gejala obstruktif setelah pull-through: obstruksi mekanis, aganglionosis rekuren atau residual, gangguan motilitas pada sisa kolon, akalasia sfingter internal, atau megakolon fungsional yang disebabkan oleh perilaku menahan feses (Langer et al., 2017; Mao et al., 2018). Manajemen yang terorganisir dengan baik adalah kunci sukses klinisi dalam mengelola pasien ini. Salah satu algoritma yang diusulkan ditunjukkan pada Gambar 13.

Luaran jangka panjang. Sebagian besar pasien yang diterapi dengan salah satu dari prosedur pull-through standar mencapai kontinensia dan fungsi yang memuaskan seiring berjalannya waktu (Gunadi et al., 2021; Menezes et al., 2006). Pencapaian kontinensia normal tergantung pada intensitas latihan buang air besar, latar belakang sosial, dan tingkat kecerdasan masing-masing pasien. Disabilitas mental, termasuk sindrom Down, sering dikaitkan dengan inkontinensia jangka panjang (Balela et al., 2023; Granström et al., 2015).

Prognosis HAEC

Angka mortalitas pada HAEC cukup tinggi yaitu antara 6 – 30%. Adanya perbedaan definisi dan kriteria diagnosis HAEC di antara para ahli menyebabkan adanya variasi angka yang telah dilaporkan. HAEC merupakan kondisi yang bertanggung jawab atas 50% kematian yang terkait dengan HSCR. Kegagalan dalam mendiagnosis HAEC dapat menyebabkan morbiditas dan mortalitas pasien HSCR (Gosain et al., 2017; Langer, 2020; Lewit et al., 2022).



Gambar 13 Algoritma penatalaksanaan obstruksi pasca-pull-through. ACE dan enema antegrade (Langer

et al., 2017)

2.2. Mikrobiota Usus

Permukaan kulit dan mukosa pada tubuh manusia dihuni oleh koloni mikrobiom yang berasal dari lingkungan dan membentuk suatu ekosistem yang sangat kompleks. Mikrobiom yang hidup di lingkungan bebas berbeda dengan mikrobiom yang hidup di mamalia. Mikrobiom yang berasosiasi dengan manusia disebut mikrobiota. Namun, penggunaan kata mikrobioma dan mikrobiota sering digunakan bersamaan (Juffrie & Helmyati, 2016; Kamil et al., 2021).

Mikrobiota usus adalah ekosistem mikroba yang kompleks dan dinamis dalam sistem pencernaan manusia. Perkembangan mikrobiota usus pada manusia terjadi setelah lahir dipengaruhi oleh banyak faktor seperti cara persalinan, usia kehamilan, paparan antibiotik perinatal, dan mengalami perubahan seiring waktu. Pada anak usia dua – tiga tahun, mikrobiota usus berubah menjadi mirip dengan mikrobiota usus dewasa. Faktor utama lain yang mempengaruhi mikrobiota usus adalah suku/ras, pola diet individu, dan lingkungan. Menjaga keseimbangan relatif mikrobiota usus terkait erat dengan stabilitas lingkungan internal usus dan fungsi normal usus (Gritz & Bhandari, 2015; Human Microbiome Project Consortium, 2012; Turnbaugh et al., 2007).

2.2.1 Definisi mikrobiota usus

Mikrobiota usus adalah keseluruhan genom mikroba (mikrobioma) yang berada pada usus termasuk bakteri, archaea, virus, dan jamur (Turnbaugh et al., 2007). Mikrobiota usus manusia adalah ekosistem mikroorganisme terbesar dan paling kompleks dari seluruh komunitas mikroorganisme yang ada di tubuh manusia dimana filum Firmicutes dan Bacteroidetes dominan, diikuti oleh Proteobacteria dan Actinobacteria, dan mikrobiota usus berada dalam keseimbangan yang dinamis (Human Microbiome Project Consortium, 2012; Integrative HMP (iHMP) Research Network Consortium, 2014). Mikrobiota usus memiliki peran pada imunitas, nutrisi, dan perkembangan manusia. Selain itu, gangguan pada mikrobiota usus dapat meningkatkan risiko infeksi (Arnaud et al., 2022; Human Microbiome Project Consortium, 2012; Proal et al., 2017).

2.2.2 Jenis dan peran mikrobiota usus

Distribusi mikrobiota usus pada manusia tidaklah merata. Bakteri dalam gaster dan duodenum memiliki konsentrasi yang lebih rendah, yaitu berkisar hingga 10^3 unit koloni (CFU)/ml, jejunum dan ileum berada pada kisaran $10^4 - 10^8$ CFU/ml. Jumlah bakteri tertinggi dalam tubuh manusia terletak dalam kolon, yaitu hingga 10^{14} CFU/ml. Jumlah ini 10 kali lebih besar dibandingkan jumlah sel tubuh manusia. Mikrobiota usus yang ada terdiri atas 800 spesies bakteri yang berbeda dengan lebih dari 7000 strain (Human Microbiome Project Consortium, 2012; Juffrie & Helmyati, 2016; Kamil et al., 2021).

Dalam keadaan normal, komposisi mikrobiota usus didominasi oleh bakteri anaerob dan aerob fakultatif dengan jumlah dua hingga tiga kali lipat yang mengadakan kolonisasi dan membentuk mikro ekosistem yang bermanfaat untuk kesehatan pejamu dalam aspek metabolik, aspek ketahanan terhadap infeksi, dan aspek imunologis. Bakteri anaerob yang terdapat pada usus manusia terdiri dari Bacterioides, Bifidobacterium, Eubacterium, Fusobacterium, Clostridium, dan Lactobacillus sedangkan bakteri aerob yang ada terdiri dari bakteri enteric Gram-negatif (seperti Escherichia coli dan Salmonella spp.) dan bakteri cocci Gram-positif (seperti Enterococcus, Staphylococcus, dan Streptococcus). Selain itu, spesies bakteri aerobik fungal juga dilaporkan ada seperti Candida albicans (Juffrie & Helmyati, 2016; Liang et al., 2018; Truong et al., 2017).

Dalam aspek metabolik, mikrobiota usus terlibat dalam reaksi metabolis, seperti reaksi fermentasi dari serat pangan non-digestible (pati resisten dan beberapa oligosakarida) yang menghasilkan energi

namun tidak dapat dicerna dan mengabsorpsi short chain fatty acid (SCFA) sebagai produk akhir yang berfungsi mempertahankan homeostasis tubuh, memodulasi proses metabolisme dan sistem imun, serta proteksi langsung terhadap patogen pada berbagai jaringan tubuh termasuk jaringan ekstraintestinal. Reaksi metabolik ini terjadi karena mikrobiota usus memiliki molekul pengikat karbohidrat (carbohydrate-binding molecules) dan berbagai enzim termasuk glikosida hidrolase, glikosiltransferase, polisakarida hidrolase, dan esterase karbohidrat yang dapat melakukan hidrolisis berbagai serat makanan. Mikrobiota usus juga berperan dalam biotransformasi asam empedu terkonjugasi, degradasi kompleks berbasis oksalat, dan sintesis dari beberapa vitamin (seperti vitamin B dan K). Mikrobiota usus juga memiliki efek trofik pada epitel usus, dengan cara mendukung perkembangan mikrovili usus dan mengambil peran dasar dalam maturasi bawaan dan respons adaptif imun (Cummings et al., 2013; Juffrie & Helmyati, 2016; Liang et al., 2018).

Dalam aspek ketahanan terhadap infeksi, salah satu filum mikrobiota usus yang sangat berperan penting dan sangat dominan pada usus bayi, baik ASI maupun susu formula, adalah Bifidobacterium. Mikrobiota ini memiliki aktivitas antibakteri dan bersifat antagonis terhadap mikroba patogen, termasuk genus *Micrococcus*, *Staphylococcus*, *Salmonella*, *Escherichia*, *Proteus*, *Shigella*, dan *Candida* karena mengandung zat antimikroba berupa bifidin. Komponen utama antimikroba bifidin berupa asam glutamat dan fenil alanin stabil pada suhu 100°C selama 30 menit berfungsi menghasilkan asam asetat dan asam laktat, melindungi usus dari bakteri atau khamir patogen dan meningkatkan metabolisme protein serta membantu fungsi hati dalam proses pencernaan makanan (Gritz & Bhandari, 2015; Proal et al., 2017; Truong et al., 2017).

Dalam aspek imunologis, SCFA sebagai produk akhir mikrobiota usus dapat memodulasi berbagai aspek mekanisme pertahanan melalui imunitas mukosa, antara lain meningkatkan diferensiasi dan produksi musin oleh sel goblet, serta permeabilitas tight-junction. Beberapa penelitian telah melaporkan bahwa butirrat menstimulasi ekspresi musin (MUC2), yang merupakan musin utama yang menyusun lapisan mukus kolon, dan juga meningkatkan ekspresi MUC 3, 4, dan 12 serta meningkatkan adherensi *Lactobacillus* dan menurunkan adherensi *Escherichia coli* in vitro. SCFA juga dapat meningkatkan produksi IgA usus melalui peningkatan metabolisme sel plasma (Bilotta & Cong, 2019; Jung et al., 2015; Kamil et al., 2021).

Dalam mempertahankan integritas barrier epitel, SCFA berperan melalui regulasi protein tight-junction, yaitu occludin, claudin, dan zonula occludens-1. Regulasi protein-protein ini dapat mencegah translokasi bakteri, endotoksin dan mediator inflamasi yang memicu terjadinya reaksi inflamasi. SCFA juga berperan sebagai sumber energi untuk kolonosit dan menstimulasi proliferasi sel epitel usus (Chen et al., 2023; Liang et al., 2018; Parada Venegas et al., 2019).

2.2.3 Faktor yang mempengaruhi mikrobiota usus

Mikrobiota usus berada dalam keseimbangan yang dinamis dan sangat dipengaruhi oleh berbagai faktor, antara lain faktor genetik, lokasi geografis, sosial budaya, pola diet, jenis penyakit, dan tingkat paparan terhadap lingkungan. Adanya perubahan komposisi dan metabolit mikrobiota usus dapat memengaruhi respons imun dan homeostasis tubuh (Li et al., 2023; Proal et al., 2017; Turnbaugh et al., 2007).

Suksesi mikrobiota usus dalam perkembangan manusia

Komposisi mikrobiota usus dapat diamati sejak masih dalam kandungan hingga akhir hayat. Perkembangan mikrobiota usus periode perinatal merupakan masa yang penting karena terjadi modifikasi yang mempengaruhi sistem imun dan penyakit yang berhubungan dengan inflamasi yang diawali dengan transmisi secara vertikal dari mikrobiota maternal. Kolonisasi mikrobiota pada mukosa sistem pencernaan, sistem pernapasan, saluran urogenital, dan kulit dipengaruhi oleh durasi paparan dengan mikrobiota maternal (Gritz & Bhandari, 2015; Turnbaugh et al., 2007).

Firmicutes, Tenericutes, Proteobacteria, Bacteroidetes, dan Fusobacteriaphyla adalah mikrobiota

yang ditemukan di plasenta dan hampir sama dengan mikrobiota yang terdapat di mulut manusia. Mikrobiota yang terdapat pada cairan amnion sama dengan mikrobiota mekonium oleh karena ketika sistem saraf janin mulai berkembang, janin dapat menelan cairan amnion sehingga lingkungan usus janin dapat menjadi tempat kolonisasi mikrobiota sehingga tidak steril (Gritz & Bhandari, 2015; Human Microbiome Project Consortium, 2012).

Selanjutnya, proses kelahiran akan sangat menentukan jenis mikrobiota usus bayi. Bayi yang dilahirkan per vaginam akan mewarisi mikrobiota ibunya yang didapat dari jalur vagina yaitu *Lactobacillus* sp. dan *Prevotella* sp., sedangkan bayi yang lahir melalui proses cesar akan mendapat paparan mikrobiota pertama dari lingkungan rumah sakit. *Clostridium* sp., *Staphylococcus* sp., *Propionobacterium* sp., dan *Corynebacterium* sp. (Gritz & Bhandari, 2015).

Mikrobiota pertama yang berkoloni dalam saluran cerna bayi merupakan bakteri yang bersifat fakultatif anaerob yang memiliki efek oksidasi positif atau penurunan potensi seperti *E. Coli*, *Enterococcus faecium*, *Enterococcus faecalis*, *Pseudomonas* spp, *Aeromonas* spp, *Klebsiella* spp, dan *Enterobacter* spp. Oksigen yang digunakan dengan cepat oleh mikrobiota tersebut akan menyebabkan terbentuknya suasana anaerobik sehingga berbagai bakteri lain akan berkoloni seperti *Bifidobacterium* spp, *Bacteroides* spp, dan *Clostridium* spp (Gritz & Bhandari, 2015; Juffrie & Helmyati, 2016).

Pada minggu pertama awal kehidupan, kolonisasi mikrobiota di usus dipenuhi oleh Actinobacteria, Proteobacteria, Bacteroidetes, dan Firmicutes. Pola asupan diet sangat mempengaruhi komposisi mikrobiota. Bayi yang mendapat ASI eksklusif memiliki komposisi mikrobiota usus yang berbeda dengan yang mendapat susu formula. Menariknya, setiap perubahan pola asupan diet selalu diikuti dengan perubahan pada mikrobiota usus dan peningkatan ekspresi gen. Sebagai contoh, pada bayi yang mulai mengenal makanan dewasa, ekspresi gen mikrobiota usus terkait biosintesis vitamin dan pencernaan polisakarida meningkat. Dengan demikian, interaksi antara mikrobiota manusia dan lingkungan menjadi amat dinamis (Gritz & Bhandari, 2015; Juffrie & Helmyati, 2016; Kamil et al., 2021).

Walaupun komposisi mikrobiota usus bervariasi di awal kehidupan, namun akan relatif stabil setelah usia 2 tahun hingga dewasa. Pada saat dewasa, populasi mikrobiota ditandai dengan adanya dominasi oleh tiga filum bakteri yaitu: Firmicutes (*Lachnospiraceae* dan *Ruminococcaceae*), Bacteroidetes (*Bacteroidaceae*, *Prevotellaceae*, dan *Rikenellaceae*), serta Actinobacteria (*Bifidobacteriaceae*) akan mengalami perubahan yang besar seiring paparan yang didapat oleh individu tersebut. Perubahan ini dipengaruhi oleh hilangnya nafsu makan sehingga ketersediaan zat gizi berkurang, penurunan sekresi saliva, penurunan sintesis vitamin, kerusakan gigi, potensi mutasi yang disebabkan adanya kanker, perubahan imunitas, penurunan absorpsi zat gizi, waktu transit makanan di usus, dan sensitivitas. *Lactobacillus* spp dan *Bifidobacterium* spp diketahui jumlahnya lebih rendah pada orang tua sedangkan *Bacteroides*, *Enterococci*, *Enterobacteria*, dan *Clostridia* jumlahnya hampir sama atau lebih tinggi pada usia dewasa (Gritz & Bhandari, 2015; Juffrie & Helmyati, 2016).

Jenis mikrobiota usus pada anak Indonesia

Masih sangat jarang laporan mengenai jenis mikrobiota usus pada anak di Indonesia. Dalam penelusuran literatur penulis menemukan jenis mikrobiota usus pada anak usia sekolah di daerah Makassar telah dilaporkan oleh Amaruddin et al. yang didominasi oleh *Bifidobacterium*, *Collinsella* dan famili *Lachnospiraceae* dan *Ruminococcaceae*. Mikrobiota usus tersebut mengalami perubahan tergantung status sosial ekonomi, nutrisi dan ada tidaknya infeksi kecacingan dan protozoa pada anak (Amaruddin et al., 2020).

Sementara Kamil et al. dalam laporannya menemukan ekspresi mikrobiota usus yang tidak berlebihan pada filum Proteobacteria dan penurunan Bacteroidetes pada kasus anak dengan gizi buruk di Yogyakarta. Temuan ini berbeda dengan literatur global (Kamil et al., 2021).

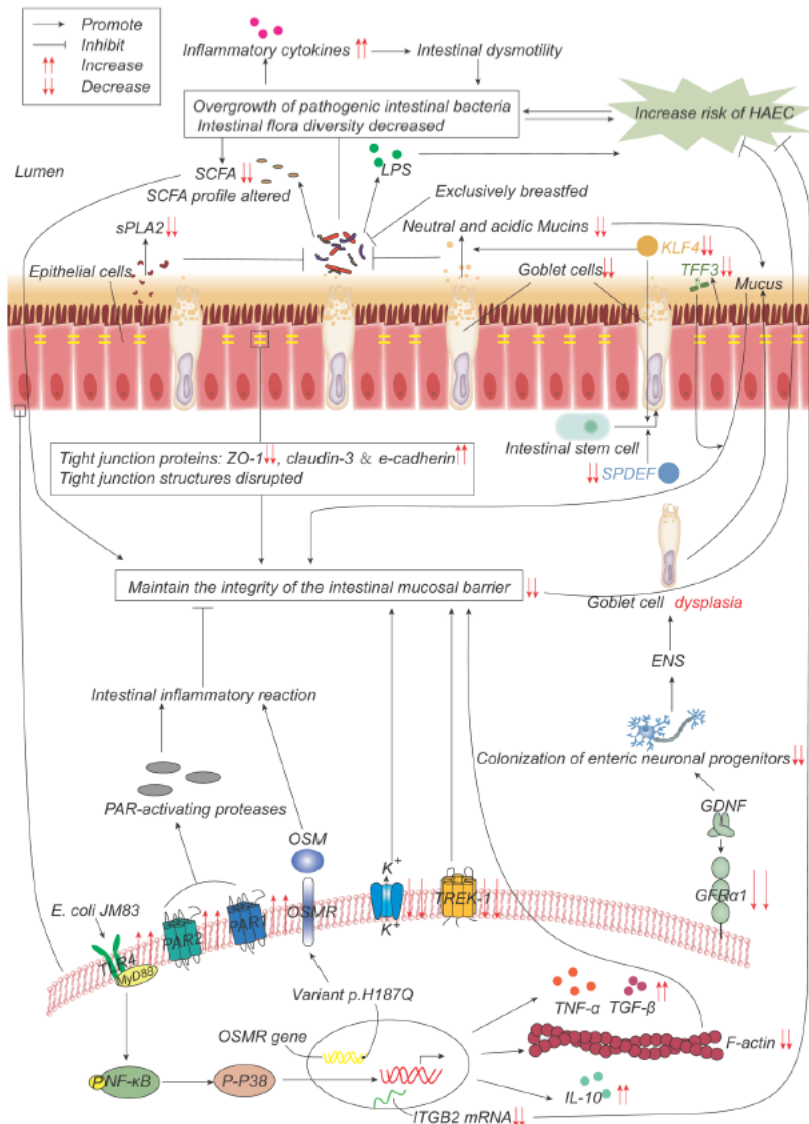
2.2.4 Disbiosis mikrobiota usus

Disbiosis adalah keadaan dimana terjadi perubahan komposisi, distribusi dan aktivitas metabolik mikrobiota baik secara kualitatif maupun kuantitatif yang akan menimbulkan efek merugikan pada pejamu. Disbiosis mikrobiota usus akan mengganggu ekosistem fisiologis sistem gastrointestinal antara lain sistem imunologis, metabolik dan inflamasi. Disbiosis mikrobiota usus dapat didefinisikan sebagai (1) penurunan keanekaragaman spesies, (2) hilangnya spesies yang menguntungkan, dan (3) peningkatan patobion (Heuckeroth, 2018; Neuvonen et al., 2018; Proal et al., 2017).

Disbiosis mikrobiota usus akan meningkatkan kadar lipopolisakarida (LPS) yang merupakan aktivator toll-like receptor – 4 (TLR-4), yang akan memicu terjadinya reaksi endotoksemia metabolik. Aktivasi TLR-4 akan mengaktifkan jalur signal intraseluler kompleks yang akan memicu produksi berbagai sitokin pro-inflamasi seperti IL-1, IL-6 dan TNF- α , sehingga menimbulkan low-grade inflammation yang dikenal sebagai inflamasi metabolik. Efek kaskade reaksi intraseluler akibat aktivasi TLR-4 oleh LPS juga memicu produksi molekul-molekul intraseluler yang dapat mengganggu motilitas usus dan fungsi *mucosal tight-junction* yang memicu reaksi inflamasi tingkat seluler (Heuckeroth, 2018; Mariana et al., 2020; Proal et al., 2017).

Disbiosis mikrobiota usus pada HSCR dan HAEC

Disbiosis mikrobiota usus pada HSCR disebabkan oleh waktu transit feses yang lama dari segmen usus yang obstruksi atau mengalami dismotilitas. Adanya barier mukosa yang abnormal dan fungsi imunitas di usus HSCR dapat menjadi faktor yang berkontribusi terhadap disbiosis mikrobiota usus. Disbiosis mikrobiota usus pada HSCR menyebabkan defek pada mekanisme barier mukosa dan imunitas usus melalui banyak jalur yang mungkin termasuk pengurangan dan perubahan proporsi SCFA, dan pengurangan sekresi IgA, aktivitas *luminal secretory phospholipase A2* (sPLA2), dan GLP-2 endogen (*gut peptide* meningkatkan *mukosa tight – junction*). Mekanisme ini menyebabkan penurunan proliferasi epitel dan peningkatan permeabilitas epitel yang menyebabkan penurunan integritas mukosa dan peningkatan kerentanan untuk kolonisasi dan invasi oleh patogen menular yang menjadi predisposisi enterokolitis. Disbiosis mikrobiota usus ini berkelanjutan bahkan setelah remisi gejala HAEC. Intervensi spesifik baru berpotensi mengurangi disbiosis dan melindungi dari berkembangnya HAEC di masa yang akan datang sebagai preseden awal untuk kedokteran presisi (Arnaud et al., 2022; Chantakhov et al., 2021; Chen et al., 2023; Li et al., 2023).



Gambar 14. Patogenesis HAEC berkaitan dengan kelainan genetik kompleks, mikrobiota usus dan barier mukosa usus. (Heuckeroth, 2018).

Disbiosis Mikrobiota Usus pada Hewan Coba Model HSCR dan HAEC

Pola disbiosis mikrobiota usus tergambar pada tikus coba yang diinduksi dengan deleksi gen endothelin receptor B (EDNRB) pada neural crest menunjukkan gangguan fungsi barier mukosa dan disregulasi ekologi sebelum timbulnya HAEC, dengan bukti penurunan kadar sPLA2 dan peningkatan invasi usus oleh *Escherichia coli* (Pierre et al., 2014). Penelitian lainnya oleh Cheng et al. dengan menggunakan tikus model HAEC menemukan bahwa proporsi bakteri feses meningkat pada filum Akkermansia dengan penurunan pada filum Bacteroidetes, dan genus *Dysgonomonas* dan cluster *Clostridium* XIVA kelimpahan berkurang menunjukkan bahwa Akkermansia dapat berkontribusi pada pengembangan HAEC, sedangkan Bacteroidetes, *Dysgonomonas*, dan *Clostridium* cluster XIVA dapat memberikan efek perlindungan (Cheng et al., 2018).

Temuan serupa juga dilaporkan oleh Arnaud et al. dengan model usus rektosigmoid anak babi

yang hipoganglionosis menunjukkan defek fungsional barrier usus dengan peningkatan mikrobiota proinflamasi (Arnaud et al., 2021).

Temuan Zhan et al. juga mengkonfirmasi adanya peningkatan densitas dari *Veilonella parvula* yang berlebihan memberikan efek proinflamasi dengan meningkatkan konsentrasi sitokin inflamasi dan mengganggu motilitas kolon, dan LPS turunan dari *Veilonella parvula* terbukti meningkatkan permeabilitas paraseluler pada sel epitel kolon dan mengaktivasi makrofag lewat jalur TLR-4 dengan produk TNF- α yang mengganggu fungsi pacu sel interstisial Cajal yang kemudian menghambat motilitas usus sehingga memperburuk disbiosis mikrobiota usus yang memicu terjadinya HAEC (Zhan et al., 2022).

Disbiosis Mikrobiota Usus pada pasien HSCR dan HAEC

Etiologi infeksi telah dikaitkan dengan HAEC oleh beberapa laporan penelitian sebelumnya. Namun dengan berkembangnya teknik sekuensing materi genetik, Next Generation Sequencing (NGS), dan identifikasi komponen mikrobiota usus maka para ahli kemudian beralih fokus dari satu organisme etiologis, *Clostridium difficile*, ke mempertimbangkan konsep disbiosis mikrobiota usus yang dapat didefinisikan sebagai (1) penurunan keanekaragaman spesies, (2) hilangnya spesies yang menguntungkan, dan (3) peningkatan patobion (Chantakhov et al., 2021; Lewit et al., 2022; Mc Laughlin et al., 2014).

Parker et al. dalam penelitiannya mengumpulkan sampel feses pasien dengan HAEC pada titik waktu yang berbeda mulai dari onset gejala sampai dengan remisi, dan menganalisis perubahan mikrobiota usus di dalamnya dan menemukan keberkelimpahan yang tinggi pada genus *Blautia* pada sampel feses pasien remisi (Parker et al., 2022a).

Penelitian lain dengan mengisolasi DNA feses oleh Frykman et al. menunjukkan berkurangnya keragaman mikrobiota usus pada pasien dengan HAEC. Pasien dengan TCA, suatu kondisi yang memiliki risiko tertinggi HAEC, memiliki lebih banyak *Proteobacteria* dan keragaman mikrobiota usus yang lebih rendah dibandingkan dengan pasien aganglionosis rectosigmoid (Frykman et al., 2015). Temuan beberapa penelitian yang lain mengkonfirmasi perbedaan mikrobiota yang signifikan ketika membandingkan antara pasien HSCR dan pasien dengan HAEC, dan peningkatan populasi *Proteobacteria* usus pada pasien dengan HAEC, melalui penggunaan sekuensing Illumina-MiSeq (Y. Li et al., 2016; Yan et al., 2014).

Dalam studi yang berbeda, Yan et al. mengumpulkan sampel isi usus dari empat pasien pada beberapa tempat di sepanjang usus pada saat operasi dan mengisolasi DNA sampel tersebut menemukan bahwa pasien dengan HAEC menunjukkan keragaman bakteri yang lebih besar dibandingkan dengan pasien dengan HSCR saja (Yan et al., 2014).

Sebagian besar studi klinis yang diterbitkan sampai saat ini telah mengumpulkan sampel feses dari pasien untuk sekuensing dan hasilnya untuk mewakili mikrobiota usus, sedangkan sebagian kecil penelitian telah mengumpulkan spesimen usus untuk sekuensing (Prato et al., 2019). Manakah dari metode ini yang lebih unggul dalam hal mencerminkan situasi nyata mikrobiota usus, selain hubungan biologis dan klinis dengan HAEC, perlu diperkuat dalam studi kedepannya (Li et al., 2023; Zhang et al., 2022).

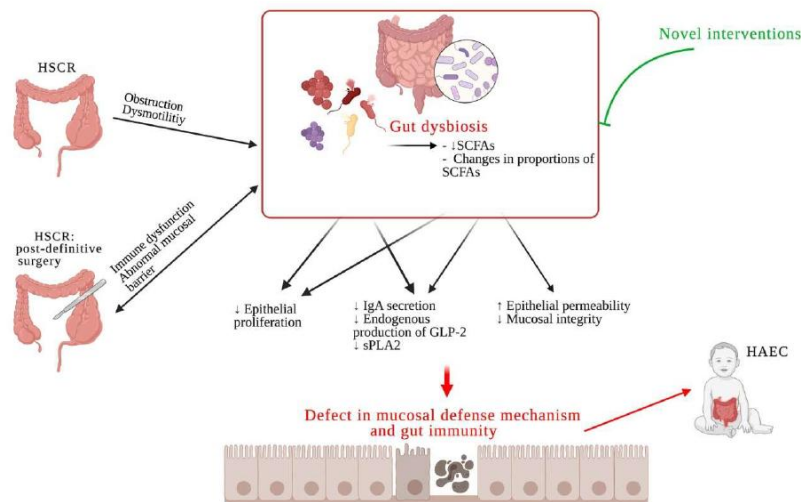
Peran fisiologis penting dari mikrobiota usus adalah produksi Short Chain Fatty Acid (SCFA), dan SCFA berperan penting dalam menjaga integritas mukosa kolon (Kamil et al., 2021; Yan et al., 2014). Temuan yang dilaporkan oleh Demehri et al. (2015) yang menganalisa mikrobiota usus dengan sekuensing 16S dan menganalisis produk asam lemak rantai pendek dengan metode gas kromatografi menemukan 4 kali penurunan konsentrasi SCFA pada pasien dengan riwayat HAEC sebagai implikasi penurunan keanekaragaman mikrobiota usus (Arnaud et al., 2022; Demehri et al., 2016).

Sementara itu dalam penelitian lain, Plekhova et al. (2021) membandingkan metabolit feses pasien HSCR dengan atau tanpa riwayat HAEC dengan temuan pada pasien HAEC ditemukan peningkatan katabolisme tirosin dan peningkatan kadar trans-4-hidroksi-l-prolin (Hyp) dan 4-metil-3-penten-2-one, serta penurunan kadar etil pentil keton. Senyawa tirosin berfungsi sebagai molekul pensinyalan antara mikrobiota dan inang. Peningkatan konsentrasi Hyp menandakan penurunan jumlah mikrobiota pengguna Hyp. Selanjutnya 4-metil-3-penten-2-one dan etil pentil keton dapat berasal dari mikrobiota dan metabolit

inang. Ini menyiratkan bahwa kelainan metabolik dapat disebabkan oleh disbiosis mikrobiota usus yang selanjutnya menyebabkan disregulasi ekologis kolon yang menjadi predisposisi terjadinya HAEC (Y. Liu et al., 2020; Plekhova et al., 2021).

Selain itu, studi kohort prospektif yang dilakukan oleh Tang et al. (2020) menemukan bahwa pasien dengan HSCR yang diberikan ASI eksklusif memiliki jumlah bakteri gram-negatif yang lebih rendah, terutama Enterobacteriaceae, dan konsentrasi LPS yang rendah, sehingga relatif kurang rentan terhadap HAEC (Tang et al., 2020).

Namun demikian perbandingan mikrobiota usus setelah timbulnya gejala tidak mengkonfirmasi apakah disbiosis mikrobiota usus adalah penyebabnya atau konsekuensi dari HAEC, dan oleh karena itu studi prospektif diperlukan.



Gambar 15 Disbiosis mikrobiota usus pada HSCR dan HAEC (Chantakhov et al., 2021)

2.2.5 Analisa biodiversitas mikrobiota usus

Guna mengetahui distribusi dan pola perubahan satu spesies mikrobiota dan interaksi dengan inangnya maka pendekatan klasik berupa metode kultur masih efektif untuk digunakan. Namun jika diperlukan analisa keanekaragaman ekosistem mikrobiota usus secara keseluruhan maka diperlukan pendekatan molekuler. Studi metagenomik adalah pendekatan molekuler yang dapat menganalisa interaksi inang (manusia atau hewan) dengan mikrobiota usus dengan identifikasi, klasifikasi, prediksi profil, dan mekanisme interaksi inang dan mikrobiota usus yang dapat memberikan informasi tentang pengawasan patogen, bioteknologi, disbiosis fungsional, dan biologi evolusioner atau filogenetik (Loman et al., 2013; Robertson et al., 2013).

Studi metagenomik dengan menggunakan Next Generation Sequencing (NGS) dapat meningkatkan akurasi kompleksitas keanekaragaman suatu populasi mikrobiota sekaligus menghubungkan keanekaragaman komunitas mikrobiota dengan fungsi lingkungannya (Cao et al., 2017; Panek et al., 2018). Studi metagenomik pada mikrobiota manusia bertujuan untuk mengetahui hubungan antara mikrobiota usus dan penyakit kronik di sistem gastrointestinal seperti penyakit Crohn dan IBS serta HSCR (HAEC).

2.2.6 NGS pada studi metagenomik mikrobiota usus

Penggunaan NGS dalam studi metagenomik mikrobiota usus adalah mengidentifikasi patogen secara genomik dengan teknik sekuensing seluruh material genom dari populasi mikrobiota. Studi metagenomik dengan NGS memerlukan gen sebagai penanda dengan karakteristik terjadi pada setiap anggota populasi, perbedaan terjadi pada anggota populasi yang memiliki genom berbeda dan perbedaan proporsional sesuai dengan jarak evolusi dari genom berbeda. Gen penanda ini yang mewakili identitas suatu genom (Prato et al., 2019; Sari et al., 2022).

Gen penanda yang digunakan dalam NGS adalah gen 16S rRNA dan 18S rRNA. Namun guna mempelajari keanekaragaman mikrobiota usus dari berbagai lingkungan yang berbeda maka analisa sekuen gen 16S rRNA yang memiliki 9 daerah hipervariabel (V1-V9) sebagai target amplifikasi dan identifikasi taksa dapat digunakan dimana regio V3-V4 sebagai daerah target yang dianggap paling optimal untuk mengidentifikasi spesies bakteri (Liu et al., 2020; Ansorge, 2015; Yang et al., 2016).

Tahap pembacaan sekuen gen 16S rRNA pada komunitas mikrobiota usus meliputi pengelompokan hasil bacaan ke dalam unit taksonomi untuk membuat profil taksonomi. Selanjutnya penilaian biodiversitas mikrobiota usus dengan menghitung richness (jumlah unit taksonomi yang ada) dan evenness atau abundance (jumlah dari masing-masing unit taksonomi yang berbeda) (Ansorge, 2015).

Terdapat 2 metode pendekatan guna menilai profil taksonomi dari sekuen 16S rRNA pada semua sampel. Metode pertama yaitu mencocokkan sampel dengan basis data yang sesuai dengan hirarki taksonomi masing-masing sampel (Y. Liu et al., 2020) dan yang kedua adalah berdasarkan kemiripan untuk membuat sebuah kluster dimana persentase kemiripan diatas 94% ditetapkan sebagai sebuah kluster yang dianggap sebagai satu unit taksonomi operasional (Operational Taxonomic Unit/ OTU) (Schloss et al., 2016).

Studi metagenomik dalam menganalisa keanekaragaman mikrobiota usus digunakan untuk memahami struktur dan perubahan pada komunitas berdasarkan konsep spesies sebagai unit dasar dalam analisis. Analisis keanekaragaman mikrobiota usus menggunakan α -diversity yang menunjukkan keanekaragaman dalam satu komunitas dengan mengukur jumlah spesies (richness), proporsi relatif suatu spesies (evenness) atau kombinasi keduanya dan β -diversity yang menilai keanekaragaman antara dua atau lebih komunitas yang menghitung jumlah spesies sama yang dibagi dalam komunitas tersebut. Hal ini juga digunakan untuk menentukan adanya disbiosis mikrobiota usus (Douglas et al., 2020; Langille et al., 2013).

2.3. Kedokteran Presisi

Kedokteran presisi merupakan pendekatan kedokteran dengan memperhatikan karakteristik individu terkait gen, lingkungan, dan gaya hidup. Hal ini muncul setelah didahului oleh peluncuran Human Genome Project (HGP), proyek yang bertujuan memetakan genom manusia yang berjumlah tiga miliar pasangan basa, yang dapat diselesaikan selama 13 tahun (2003) dengan pendanaan senilai lebih dari 100 juta dolar. Proyek HGP tersebut melibatkan multinegara dan mult institusi. Dengan selesainya HGP, informasi gen pada genom manusia menjadi lengkap dan sangat bermanfaat dalam mendeteksi dan mendiagnosis penyakit lebih akurat serta terapi menjadi lebih tepat (precision medicine) (Nih, 2015; Sankar & Parker, 2017).

Setelah selesainya HGP, Human Microbiome Project (HMP) yang bertujuan untuk mempelajari manusia sebagai supraorganisme yang terdiri atas sel-sel manusia dan sel bukan manusia juga diluncurkan. Sasaran HMP adalah memberikan deskripsi berbagai mikrobiota pada manusia dan menganalisis fungsinya terhadap kesehatan manusia. Sampel yang dianalisis berasal dari kulit, mulut, hidung, kolon, dan vagina. Mikrobiota pada manusia dapat mempengaruhi kerentanan terhadap infeksi dan pada penyakit kronik di sistem gastrointestinal seperti penyakit Crohn dan IBS serta HSCR (HAEC). Selain itu, mikrobiota juga mempengaruhi pilihan terapi. Mikrobiota pada ibu dapat mempengaruhi kesehatan

anaknya. Perbedaan spesies mikrobiota manusia berhubungan dengan penyakit tertentu. Pemahaman lebih lanjut mengenai variasi mikroba pada mikrobiota manusia memberikan pengetahuan baru mengenai terapi misalnya mengobati infeksi bakteri dengan menumbuhkan bakteri baru pada pasien yang mengalami infeksi yang disebabkan bakteri patologis (patobion) (Human Microbiome Project Consortium, 2012; Integrative HMP (iHMP) Research Network Consortium, 2014).

Kedokteran presisi adalah sebuah inisiatif yang mengutamakan pemanfaatan bigdata genomik untuk mencapai pelayanan kesehatan yang terintegrasi. Sebagai kosmologi kedokteran baru, precision medicine atau kedokteran presisi menjembatani laboratory medicine, surveillance medicine, dan e-scaped medicine sebagai kosmologi kedokteran sebelumnya (Vegter, 2018). Pengelompokan tanda, gejala dan hasil laboratorium suatu penyakit akan digantikan dengan penggunaan bigdata yang merupakan karakteristik dasar kedokteran presisi yang meliputi rekam medis komprehensif; pemeriksaan laboratorium dan molekuler; dan diagnosis klinis dan luaran kesehatan. Penentuan faktor risiko genetika dan lingkungan serta interaksinya dalam praktik kedokteran presisi berdasarkan kombinasi bigdata biologis manusia, seperti genom dan pencitraan resolusi tinggi, sampai dengan pola cuaca dan pemantauan lingkungan (Nih, 2015; Sankar & Parker, 2017).

Tujuan dari kedokteran presisi adalah terbangunnya suatu ekosistem yang memungkinkan hubungan antara klinisi, laboratorium klinis, pusat penelitian dan developer sistem informasi klinis (bioinformatika), serta pasien sebagai konsumen dalam sistem pelayanan kesehatan. Dokter sebagai konsultan data bertugas untuk menyarankan intervensi medis berdasarkan penanda biologis. Dan pasien sebagai konsumen digital memutuskan teknologi apa yang akan digunakan dan data mana yang dapat diproses (Vegter, 2018).

Kemajuan pesat di bidang genomik dan bioinformatika akhir-akhir ini secara global dan adanya keanekaragaman genomika di Indonesia telah mendorong Kementerian Kesehatan Republik Indonesia untuk meluncurkan Biomedical Genome-based Science Initiative (BGSI). BGSI merupakan inisiatif transformasi teknologi kesehatan melalui sistem tata kelola data kesehatan yang terintegrasi (bigdata) dan sistem analisis kesehatan berbasis kecerdasan artifisial. BGSI meliputi pelaksanaan kegiatan registri pasien dengan penyakit tertentu, mengatur penyimpanan specimen (biobanking), pengorganisasian pengelolaan pemeriksaan human Whole Genome Sequencing (hWGS) di Indonesia, dan pengorganisasian pengembangan kedokteran presisi (Kemenkes, 2022).

2.3.1 Kedokteran presisi untuk penanganan HSCR

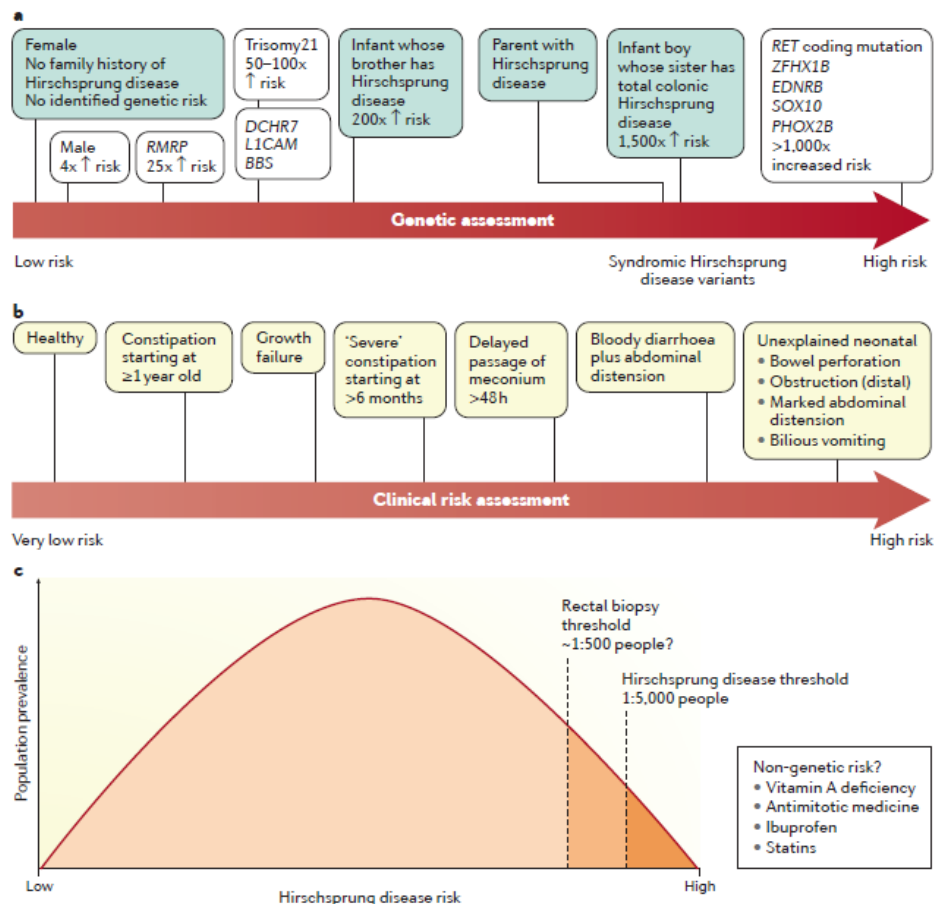
Manajemen berbasis kedokteran presisi pada penyakit HSCR adalah dengan memanfaatkan temuan lanskap genetik untuk stratifikasi penyakit seperti adanya beberapa common variants pada gen RET, NRGI, dan SEMA3 telah dilaporkan berhubungan dengan HSCR pada berbagai studi dan populasi (Gunadi, Budi, et al., 2018; Gunadi et al., 2014, 2019, 2020, 2023; Tam & Garcia-Barceló, 2009). Termasuk dugaan tingginya insidensi HSCR di Indonesia dibandingkan dengan populasi lain dikaitkan dengan tingginya frekuensi common variants RET rs2435357 dan rs2506030 pada populasi kontrol di Indonesia (Gunadi et al., 2014, 2019, 2023). Selain itu, aplikasi terapi sel punca untuk mengembalikan fungsi usus aganglionik pada HSCR juga perlu mendapatkan validasi dalam penelitian-penelitian prospektif selanjutnya (Heuckeroth, 2018).

2.3.2 Kedokteran presisi untuk penanganan HAEC

Ekosistem yang terbentuk dalam kedokteran presisi memungkinkan penanganan yang tidak sama pada hampir semua pasien HSCR dan HAEC. Manajemen berbasis kedokteran presisi pada HAEC salah satunya adalah dengan memanfaatkan data studi metagenomik disbiosis mikrobiota usus untuk terapi probiotik (El-Sawaf et al., 2013; Nakamura et al., 2018; Wang et al., 2014) atau regimen metabolit yang sesuai profil dasar (Bilotta & Cong, 2019; Chantakhov et al., 2021) serta aplikasi transplantasi mikrobiota

usus dengan menggunakan kolonoskopi atau enema berdasarkan penelitian Youngster et al., tahun 2014 yang melaporkan aplikasi mikrobiota pada Fecal Microbiota Transplantation (FMT) dengan transplantasi mikrobiota usus dari donor sehat dengan menggunakan kolonoskopi atau enema. Prosedur tersebut dilaporkan bermanfaat pada infeksi *Clostridium difficile* untuk mengembalikan bakteri usus yang baik. Penggunaan mikrobiota untuk mengobati diare yang disebabkan oleh *C. difficile* memberikan kesembuhan 90% pada 100 penderita diare. Penyakit lain yang dapat disembuhkan dengan mikrobiota adalah konstipasi, kolitis, dan irritable bowel syndrome (IBS) (Youngster et al., 2014).

Terdapat beberapa penelitian yang telah dilakukan guna menyelidiki peran apa yang mungkin dimainkan probiotik dalam pencegahan HAEC. Dalam satu penelitian acak oleh Wang et al (2015) pada pasien HAEC dengan intervensi probiotik oral harian selama 4 minggu menemukan kelompok probiotik tidak hanya mencegah HAEC namun juga mengurangi keparahan HAEC dalam 3 bulan berikutnya. Hasil tersebut berbeda dengan penelitian acak multisenter sebelumnya yang dilakukan oleh El-Sawaf et al (2013) pada anak-anak pascaoperasi pull-through yang menunjukkan tidak adanya perbedaan insidensi HAEC antara kelompok pengguna probiotik versus plasebo. Sementara studi metaanalisis yang dilakukan Nakamura et al (2017) menyimpulkan bahwa penggunaan probiotik tidak mengurangi risiko HAEC (El-Sawaf et al., 2013; Nakamura et al., 2018; Wang et al., 2014).



Gambar 16 Stratifikasi risiko HSCR (HAEC) dalam kedokteran presisi (Heuckeroth, 2018)

Terkait dengan penggunaan probiotik pada pasien HSCR dan HAEC di Indonesia harus disesuaikan dengan profil mikrobiota usus yang sangat dipengaruhi oleh pola diet, biodiversitas lingkungan

pasien terutama yang berada di kepulauan Indonesia. Profil mikrobiota usus pasien yang berada di kawasan barat Indonesia kemungkinan akan berbeda dengan yang di berada di kawasan timur Indonesia yang dipisahkan oleh garis Wallacea. Sehingga studi metagenomik mikrobiota usus sangat diperlukan. Hal ini juga berkaitan dengan penanganan non-operative lainnya seperti penggunaan regimen metabolit dan atau transplantasi mikrobiota usus yang salah satu kegunaannya untuk menurunkan atau menetralkan disbiosis mikrobiota usus sebagai salah satu penyebab terjadinya HAEC.