

## **BAB I PENDAHULUAN**

### **1.1 Latar Belakang**

Hirschsprung disease didefinisikan oleh tidak adanya neuron enterik di ujung usus. Sistem saraf enterik (ENS) adalah sistem saraf intrinsik pada usus dan mengatur sebagian besar fungsi usus. Ketika ENS hilang, tidak ada pola peristaltik propulsif yang dimediasi oleh saraf, dan usus tetap berkontraksi, menyebabkan obstruksi fungsional (Heuckeroth, 2018). Gejala Hirschsprung disease meliputi sembelit, muntah, distensi perut, dan kegagalan pertumbuhan. Penyakit yang tidak diobati biasanya menyebabkan kematian pada masa kanak-kanak karena infeksi bakteri dalam aliran darah yang terjadi dalam konteks peradangan usus (enterokolitis) atau perforasi usus (Kapur, 2016).

Sebagai penyakit kongenital, Hirschsprung disease memiliki insidensi yang cukup tinggi, terjadi pada satu dari setiap 5.000 kelahiran hidup, terutama pada laki-laki; rasio laki-laki:perempuan adalah 4:1 (Amiel et al., 2008). Dengan jumlah penduduk Indonesia sebesar 220 juta dan tingkat kelahiran 35 permil, diprediksi setiap tahun akan lahir 1.540 bayi dengan Hirschsprung disease (Kartono, 2014). Kartono juga mencatat bahwa setiap tahunnya sekitar 40 hingga 60 pasien Hirschsprung disease dirujuk ke RS Cipto Mangunkusumo Jakarta. Selain itu, Down Syndrome (5-10%) dan kelainan urologi (3%) merupakan kelainan kongenital yang paling sering menyertai penyakit ini (Sergi et al., 2017)

Kisaran kejadian Hirschsprung disease di seluruh dunia berkisar dari 1 per 2.000 hingga 1 per 12.000 kelahiran hidup, tetapi tingkat kejadian yang paling sering dilaporkan adalah 1 per 5.000 kelahiran hidup, dengan jumlah anak laki-laki lebih banyak dibanding anak perempuan dengan rasio 3,4:1 (Saxena et al., 2018). Zona transisi dapat mencakup 75% rektosigmoid, meskipun penyakit ini dapat mempengaruhi seluruh kolon hingga ileum terminal, yang terlihat pada 8% kasus (Martucciello et al., 2013). Selain itu, 80-90% kasus didiagnosis selama periode neonatal, sementara sejumlah kecil menunjukkan gejala pada usia bayi, balita, dan anak-anak, bahkan hingga dewasa (Frykman & Short, 2012).

Diagnosis Hirschsprung disease dapat dilakukan melalui gambaran klinis yang bervariasi tergantung pada usia penderita. Pada periode neonatal, gejala utama yang sering dijumpai adalah pengeluaran mekonium yang terlambat (lebih dari 48 jam), muntah hijau, dan distensi abdomen (Puri & Shinkai, 2012). Pengeluaran mekonium yang terlambat merupakan tanda klinis yang signifikan dari penyakit ini. Muntah hijau dan distensi abdomen biasanya membaik setelah mekonium berhasil dikeluarkan. Namun, enterokolitis merupakan komplikasi serius yang dapat menyerang pada usia 2-4 minggu, dengan gejala seperti diare, distensi abdomen, feses berbau busuk, dan demam (Frykman & Short, 2012). Pada anak yang lebih besar, gejala yang lebih menonjol adalah konstipasi kronis dan gizi buruk. Kadang-kadang peristaltik usus terlihat pada dinding abdomen, dan feses biasanya keluar menyemprot dengan konsistensi semi-liquid serta berbau tidak sedap setelah pemeriksaan colok dubur (Martucciello et al., 2013)..

Pemeriksaan radiologi menjadi alat penting dalam menegakkan diagnosis Hirschsprung disease. Foto polos abdomen (BNO) sulit membedakan antara distensi kolon dan distensi usus kecil, sehingga diperlukan pemeriksaan lanjutan seperti barium enema (Zani et al., 2017). Barium enema merupakan metode utama dalam diagnosis, dengan tiga tanda khas yang sering terlihat: daerah penyempitan di rektum, daerah transisi dari penyempitan ke dilatasi, dan pelebaran lumen di proksimal transisi (Saxena et al., 2018). Jika tanda-tanda khas tidak terlihat pada foto barium enema, pemeriksaan dapat dilanjutkan dengan foto retensi barium setelah 24-48 jam. Hirschsprung disease dikategorikan berdasarkan seberapa banyak bagian kolon yang terkena. Terdapat beberapa tipe Hirschsprung disease, yaitu: short segment (75%), di mana ganglion tidak ada pada rektum dan sebagian kecil dari sigmoid (rectosigmoid aganglionosis); Ultrashort segment (3-5%), di mana ganglion tidak ada pada bagian yang sangat kecil dari rektum dan sekeliling sfingter anal; long segment (15%), di mana ganglion tidak ada pada rektum hingga kolon transversum; dan total colonic aganglionosis (7,5%), di mana ganglion tidak ada pada seluruh kolon dan rektum, dan terkadang juga pada sebagian usus kecil (Frykman & Short, 2012).

Berdasarkan latar belakang diatas, peneliti tertarik melakukan penelitian mengenai karakteristik penderita Hirschsprung Disease di RSUP Wahidin Sudirohusodo Makassar Periode Januari – Desember 2023.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Rumusan masalah yang ingin diangkat oleh penulis yaitu :

1. Bagaimana karakteristik pasien Hirschsprung disease di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo periode Januari 2023 - Desember 2023

## **1.3 Tujuan Penelitian**

### **1.3.1 Tujuan Umum**

Untuk mengetahui karakteristik pasien Hirschsprung disease di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo periode Januari 2023 - Desember 2023

### **1.3.2 Tujuan Khusus**

1. Untuk mengetahui prevalensi Hirschsprung disease di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo periode Januari 2023 – Desember 2023.
2. Untuk mengetahui karakteristik Hirschsprung disease berdasarkan gambaran radiologi di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo periode Januari 2023 – Desember 2023.
3. Untuk mengetahui karakteristik Hirschsprung disease berdasarkan gambaran patologi anatomi di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo periode Januari 2023 – Desember 2023.
4. Untuk mengetahui karakteristik Hirschsprung disease berdasarkan jenis kelamin di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo periode Januari 2023 – Desember 2023.

5. Untuk mengetahui karakteristik Hirschsprung disease berdasarkan usia di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo periode Januari 2023 – Desember 2023.
6. Untuk mengetahui karakteristik Hirschsprung disease berdasarkan lama rawat inap di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo periode Januari 2023 – Desember 2023.
7. Untuk mengetahui karakteristik Hirschsprung disease berdasarkan manajemen operasi di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo periode Januari 2023 – Desember 2023.
8. Untuk mengetahui karakteristik Hirschsprung disease berdasarkan kelainan penyerta di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo periode Januari 2023 – Desember 2023.
9. Untuk mengetahui karakteristik Hirschsprung disease berdasarkan HAEC Skor di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo periode Januari 2023 – Desember 2023.

#### **1.4 Manfaat Penelitian**

1. Perkembangan Ilmu Pengetahuan

Hasil penelitian ini diharapkan dapat dipublikasikan dalam bentuk jurnal atau artikel ilmiah yang memberikan informasi mengenai data jumlah kejadian Hirschsprung disease dan karakteristik pasien tersebut, memperkaya pengetahuan di bidang ilmu bedah anak, serta dijadikan referensi untuk penelitian lebih lanjut.

2. Bagi Perguruan Tinggi

Sebagai perwujudan Tri Dharma Perguruan Tinggi, sarana bagi universitas, fakultas, pengajar, dan mahasiswa untuk mendapatkan data dan informasi, sebagai bentuk edukasi kepada mahasiswa terutama di bidang kesehatan yang dapat meningkatkan wawasan dan pengetahuan mengenai kasus Hirschsprung disease, serta berkesempatan untuk menerapkan ilmu yang diperoleh selama kuliah di Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

3. Bagi Peneliti

Memperoleh ilmu dan pengalaman dalam melakukan penelitian, mengaplikasikan ilmu yang telah diperoleh selama kuliah serta menambah pengetahuan dan wawasan peneliti mengenai karakteristik pasien Hirschsprung disease, serta sebagai salah satu syarat untuk menyelesaikan studi di Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

4. Bagi Masyarakat

Meningkatkan pengetahuan dan wawasan masyarakat mengenai kasus Hirschsprung disease

## **BAB 2**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Definisi**

Penyakit Hirschsprung merupakan kelainan kongenital yang paling sering, ditandai dengan tidak adanya sel ganglion (aganglionosis) di pleksus mienterikus dan pleksus submukosa pada usus bagian distal. Diperkirakan timbul akibat kegagalan kolonisasi usus bagian distal oleh prekursor sistem saraf enterik selama perkembangan embrionik (Heuckeroth, 2018).

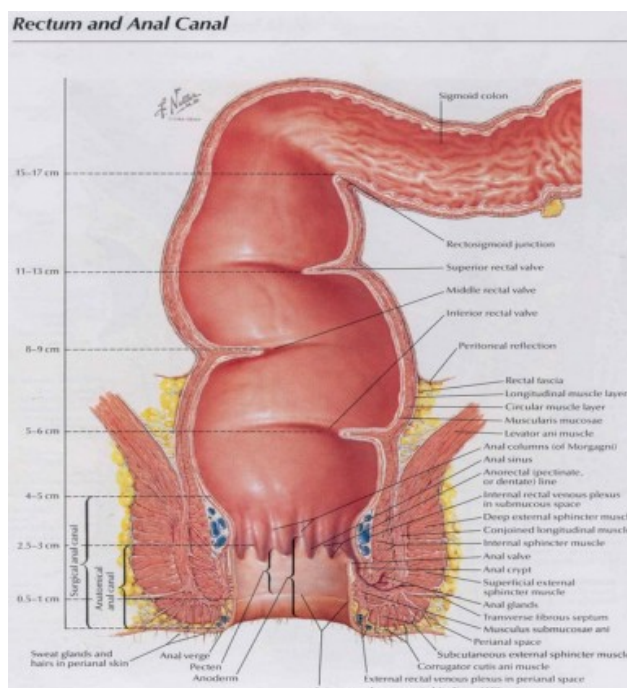
#### **2.2 Embriologi**

Terdapat 2 tahap utama dalam perkembangan saluran gastrointestinal : (1) pembentukan saluran usus, dan (2) pembentukan organ. Gastrulasi merupakan tahap paling awal dalam perkembangan suatu organisme, yang terjadi pada usia gestasi minggu ke 3 gestasi (Moore, 2016). Selama gastrulasi terjadi perkembangan saluran gastrointestinal. Gastrulasi terdiri dari 3 lapisan : endoderm, mesoderm, dan ektoderm. Epitel dari saluran gastrointestinal dan sel parenkim hati dan pankreas dibentuk oleh endoderm. Otot polos dan sel stroma dibentuk oleh mesoderm. Neuron sistem saraf enterik yang mengatur motilitas dari saluran gastrointestinal berasal dari ektoderm. Ektoderm terbagi menjadi 3 jenis sel yaitu ektoderm luar, neural tube, dan neural crest. Ketika perkembangan fetus, terdapat sel yang disebut dengan neural crest sel. Neural crest sel pertama kali muncul di esofagus pada minggu ke 5 kehamilan, dan migrasi ke anus secara craniocaudal. Pada minggu ke 8, neural crest sel berada di proximal colon dan melewati distal colon, dan sekitar minggu ke 12 kehamilan neural crest sel mencapai rektum (Holschneider & Puri, 2008). Neural crest sel bermigrasi ke colon dan membentuk 3 pleksus, yaitu pleksus submukosal (Meissner), pleksus mienterikus (Auerbach) dan small mucosal pleksus. Ketiga pleksus ini berperan dalam mengontrol fungsi kerja usus, yaitu absorpsi, sekresi, motilitas, sensasi, barrier integrity dan imunitas. Neural crest sel pertama kali membentuk plexus mienterikus pada lapisan luar muskulus sirkular. Setelah terjadi migrasi craniocaudal, pleksus submucosal dibentuk oleh neuroblas, dimana bermigrasi dari pleksus myenteric melewati musculus sirkular ke submukosa (Puri & Nakamura, 2019). Beberapa hari setelah neural crest sel berkolonisasi di usus, sel-sel ini menyebar secara merata kecuali di caecum. Pada saat usus telah bertambah panjang dan diameter lumen usus lebih besar, sel-sel tersebut akan membentuk ganglion. HD terjadi akibat kegagalan sel untuk bermigrasi dari ujung distal usus sehingga fungsinya terhambat. Penyebab yang mendasari dari HD yaitu kelainan dalam proliferasi, migrasi, dan diferensiasi sel-sel yang berasal dari neural crest. (Heuckeroth, 2018)

## 2.3 Anatomi dan Fisiologi

### 2.3.1 Anatomi Anorektal

Rektum memiliki 3 buah valvula : superior kiri, medial kanan dan inferior kiri. 2/3 bagian distal rektum terletak di rongga pelvik dan terfiksir, sedangkan 1/3 bagian proksimal terletak di rongga abdomen dan relatif mobile. Kedua bagian ini dipisahkan oleh peritoneum reflektum dimana bagian anterior lebih panjang dibanding bagian posterior(Moore et al., 2018).



Gambar 2.1. Rektum dan saluran anal (Gambar disadur dari *Netter Atlas of Anatomy 6<sup>th</sup> Edition*)

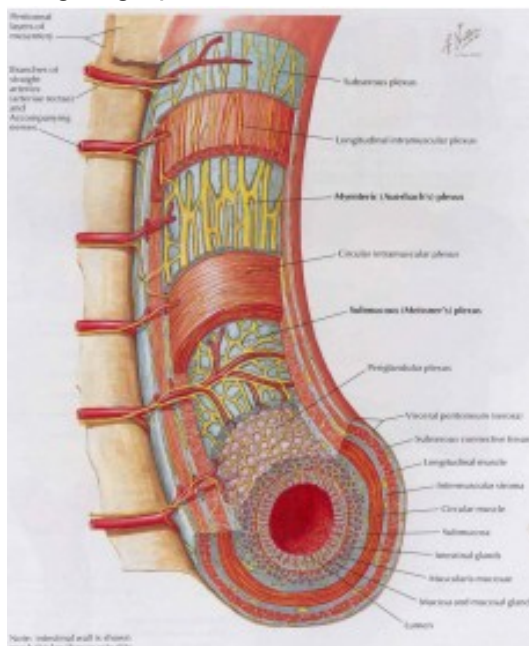
Saluran anal (anal canal) adalah bagian terakhir dari usus, berfungsi sebagai pintu masuk ke bagian usus yang lebih proksimal; dus, dikelilingi oleh sfinkter ani (eksternal dan internal ) serta otot-otot yang mengatur pasase isi rektum ke dunia luar. Spinkter ani eksterna terdiri dari 3 sling : atas, medial dan depan(Standring, 2016).

Persarafan motorik spinkter ani interna berasal dari serabut saraf simpatis (n.hypogastrikus) yang menyebabkan kontraksi usus dan serabut saraf parasimpatis (n.splanknikus) yang menyebabkan relaksasi usus. Kedua jenis serabut saraf ini membentuk pleksus rektalis. Sedangkan muskulus levator ani dipersarafi oleh n.sakralis 3 dan 4. Nervus pudendalis mensarafi spinkter ani eksterna dan m.puborektalis. Saraf simpatis tidak mempengaruhi otot rektum. Defekasi sepenuhnya dikontrol oleh n.splanknikus (parasimpatis). Kontinensia sepenuhnya dipengaruhi oleh n. pudendalis dan n.splanknikus pelvik (saraf

parasimpatis)(Martucciello et al., 2013). Sistem saraf autonomik intrinsik pada usus terdiri dari 3 pleksus:

- A. Pleksus Auerbach : terletak diantara lapisan otot sirkuler dan longitudinal
- B. Pleksus Meissner : terletak di submukosa. Pada penderita Hirschsprung disease, tidak dijumpai ganglion pada ketiga-tiga pleksus tersebut.

Pada penderita Hirschsprung disease, tidak dijumpai ganglion pada ketiga-tiga pleksus tersebut.



Gambar 2.2. Pleksus autonomik intrinsik pada usus (Gambar disadur dari *Netter Atlas of Anatomy 6<sup>th</sup> Edition*)

### 2.3.2 Fisiologi

Pubo-rektal sling dan tonus sfingter ani eksterna bertanggung jawab atas penutupan saluran anal ketika istirahat. Jika ada peristaltik yang kuat, akan menimbulkan regangan pada sleeve and sling. Untuk menghambat gerakan peristaltik tersebut ( seperti mencegah flatus ) maka diperlukan kontraksi spinkter eksterna dan sling yang kuat secara sadar. Sleeve and sling dapat membedakan antara gas, benda padat, benda cair, maupun gabungan, serta dapat mengeluarkan salah satu tanpa mengeluarkan yang lain (Kumar & Clarks, 2017).

Defekasi dan kontinensia adalah mekanisme yang saling terkait erat. Kontinensia adalah kegiatan pengeluaran isi rektum secara terkontrol pada waktu dan tempat yang diinginkan. Koordinasi pengeluaran isi rektum sangat kompleks, namun dapat dikelompokkan atas 4 tahapan:

- Tahap I. Tahap awal ini adalah berupa propulsi isi kolon yang lebih proksimal ke rektum, seiring dengan frekuensi peristaltik kolon dan sigmoid (2-3 kali/hari) serta refleks gastrokolik (Frykman & Short, 2012).

- Tahap II. Tahap ini disebut *sampling reflex* atau *rectal-anal inhibitory reflex*, yakni upaya anorektal mengenali isi rektum dan merelaksasi spinkter ani interna secara involunter.
- Tahap III. Tahap ini berupa relaksasi spinkter ani eksternal secara involunter. Relaksasi yang terjadi bukanlah relaksasi aktif, melainkan relaksasi akibat kegagalan kontraksi sfingter itu sendiri.
- Tahap IV. Tahap terakhir ini berupa peninggian tekanan intra abdominal secara volunter dengan menggunakan diafragma dan otot dinding perut, hingga defekasi dapat terjadi (Szyberg & Marszałek, 2014).

## 2.4 Histologi

Pada penyakit Hirschsprung, histologi menunjukkan ciri khas berupa tidak adanya sel ganglion (*aganglionosis*) di pleksus mienterikus dan submukosa di bagian usus yang terkena (Kapur, 2016). Sel ganglion ini bertanggung jawab untuk mengatur pergerakan usus melalui aktivitas peristaltik. Ketiadaan sel ganglion menyebabkan kontraksi otot polos yang terus-menerus dan mencegah pergerakan feses secara normal, sehingga terjadi obstruksi fungsional (Martucciello et al., 2013). Selain *aganglionosis*, terdapat peningkatan jumlah serabut saraf parasimpatis yang tebal dan menonjol di lapisan submukosa, terutama pada pewarnaan histokimia asetilkolinesterase (AChE) (Szyberg & Marszałek, 2014). Peningkatan serabut saraf ini merupakan respons kompensatorik terhadap ketiadaan sel ganglion, tetapi tidak dapat menggantikan fungsi sel ganglion dalam mengontrol pergerakan usus (Heuckeroth, 2018). Dalam pemeriksaan histologi, sampel jaringan dari rektum atau usus bagian bawah diperiksa untuk mengidentifikasi tanda-tanda ini. Biasanya, area yang terkena *aganglionosis* terbatas pada bagian distal usus besar, seperti rektum dan sigmoid, meskipun dalam beberapa kasus yang lebih parah, dapat meluas hingga usus besar bagian atas atau bahkan melibatkan sebagian usus kecil (Frykman & Short, 2012). Diagnosis definitif dibuat dengan menemukan ketiadaan sel ganglion dalam sampel biopsi dari area yang dicurigai (Sergi et al., 2017). Pewarnaan dengan teknik S100 immunostaining digunakan dalam diagnosis Hirschsprung Disease untuk menandai sel Schwann pada serabut saraf enterik (Szyberg & Marszałek, 2014). Pewarnaan ini membantu menilai hipertrofi serabut saraf, yang khas pada jaringan *aganglionik* Hirschsprung Disease. Dibandingkan dengan pewarnaan AChE, S100 lebih stabil pada jaringan yang telah difiksasi lama, tetapi tidak secara langsung mendeteksi ketiadaan sel ganglion (Holschneider & Puri, 2008). Oleh karena itu, metode ini lebih efektif jika digunakan bersama AChE dan hematoxylin-eosin (H&E) untuk meningkatkan akurasi diagnosis (Puri & Nakamura, 2019). Pewarnaan *calretinin immunohistochemistry* (IHC) adalah metode diagnostik yang digunakan untuk mendeteksi keberadaan sel ganglion dalam jaringan usus, membantu membedakan segmen *aganglionik* pada Hirschsprung Disease (Heuckeroth, 2018). Pada usus normal, *calretinin* diekspresikan di pleksus mienterikus dan submukosa, sedangkan pada Hirschsprung Disease, ekspresi ini tidak ditemukan, dengan serabut saraf hiperplastik sebagai penggantinya (Saxena

et al., 2018). Dibandingkan metode konvensional seperti H&E atau AChE, pewarnaan calretinin lebih sensitif, spesifik, dan mudah diinterpretasikan, menjadikannya standar dalam evaluasi histopatologi Hirschsprung Disease (Zani et al., 2017). Teknik ini sangat membantu dalam diagnosis cepat dan akurat (Amiel et al., 2008).

## 2.5 Etiologi

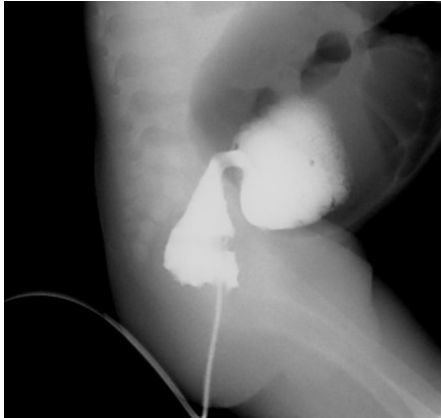
Hirschsprung disease terjadi karena tidak ada pleksus mienterikus Auerbach dan submukosa Meissner pada rektum dan atau kolon. Neuron enterik berasal dari neural crest dan bermigrasi secara kaudal bersama dengan serat saraf vagus di sepanjang usus. Sel-sel ganglion tiba di kolon proksimal pada 8 minggu usia kehamilan dan pada rektum pada 12 minggu usia kehamilan (Holschneider & Puri, 2008). Kegagalan migrasi neuron enterik pada kolon dan atau rektum ini akan membentuk segmen aganglionik, yang mengakibatkan Hirschsprung disease secara klinis.

Beberapa gen utama yang berperan dalam Hirschsprung disease adalah RET, GDNF, EDNRB, EDN3, PHOX2B, dan SOX10. Gen RET merupakan faktor pertumbuhan reseptor tirosin kinase yang berperan penting dalam perkembangan sel neural crest, termasuk sel ganglion usus. Mutasi loss-of-function pada RET menjadi penyebab utama Hirschsprung disease, ditemukan pada sekitar 50% kasus familial dan 15-35% kasus sporadis (Attié et al., 1995). Selain itu, ligand utama RET, yaitu GDNF, juga berkontribusi dalam perkembangan penyakit ini, di mana mutasi pada GDNF dapat mengurangi aktivasi RET dan menghambat migrasi sel ganglion (Gunadi et al., 2019). Jalur endotelin juga berperan penting dalam patogenesis Hirschsprung disease, di mana mutasi pada EDNRB dan EDN3 menghambat diferensiasi dan proliferasi sel ganglion, sering dikaitkan dengan Hirschsprung disease tipe panjang serta sindrom Waardenburg-Shah yang menyebabkan gangguan pigmentasi (Pingault et al., 1998). Selain itu, gen PHOX2B, yang terlibat dalam perkembangan sistem saraf otonom, juga memiliki mutasi yang dikaitkan dengan Hirschsprung disease familial dan dapat menyebabkan sindrom Congenital Central Hypoventilation Syndrome (Heuckeroth, 2018). Gen lain yang berperan adalah SOX10, yang berperan dalam proliferasi dan diferensiasi sel neural crest yang berkembang menjadi ganglia enterik, di mana mutasi pada gen ini sering ditemukan pada pasien dengan Hirschsprung disease yang disertai gangguan pendengaran dan kelainan pigmentasi (Pingault et al., 1998).

## 2.6 Klasifikasi

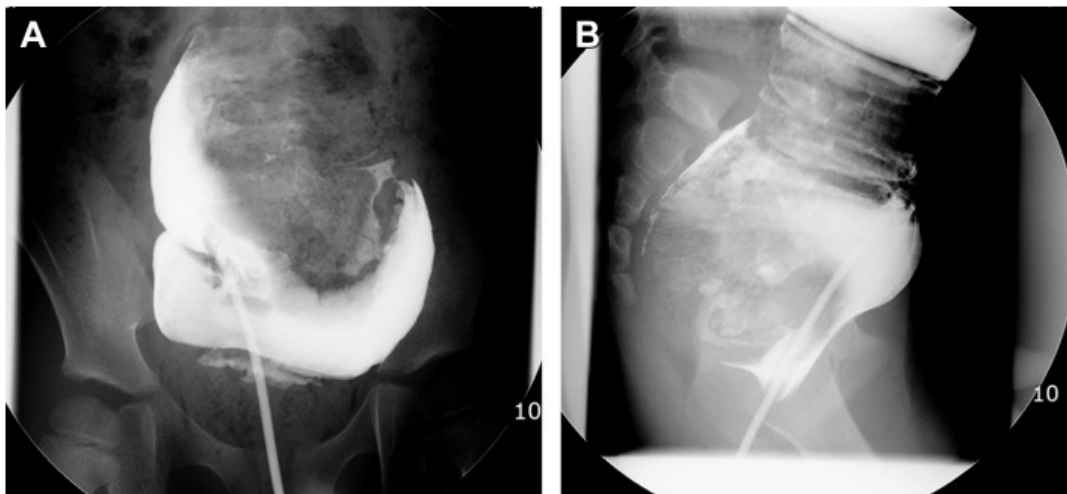
Hirschsprung disease dikategorikan berdasarkan seberapa banyak colon yang terkena. Tipe Hirschsprung disease meliputi:

- **Short segment (75%)** : Ganglion tidak ada pada rektum dan sebagian kecil dari sigmoid (rectosigmoid aganglionosis)



Gambar 2.3. Gambaran barium enema short segment hirschsprung's disease

- **Ultrashort segment (3-5%)** : Ganglion tidak ada pada bagian yang sangat kecil dari rektum dan disekeliling sphincter anal



Gambar 2.4. Gambaran radiologi ultrashort segment Hirschsprung's disease

- **Long segment (15%)** : Ganglion tidak ada pada rektum sampai ke kolon transversum



Gambar 2.5. Gambaran radiologi long segment Hirschsprung's disease

- **Total Colonic Aganglionosis (7,5%)** : Ganglion tidak ada pada seluruh colon dan rectum dan kadang pada sebagian usus kecil.



Gambar 2.6. Gambaran radiologi total colonic aganglionosis Hirschsprung disease

## 2.7 Patofisiologi

Pada pasien dengan HD, tidak terdapat pleksus myenteric dan pleksus submukosal di lumen usus. Segmen usus yang tidak mempunyai ganglion disebut segmen aganglionik dimana gerakan peristaltik usus akan berkurang dan terbatas (Heuckeroth, 2018). Perkembangan sistem saraf enterik yang normal tergantung pada migrasi, proliferasi, diferensiasi dan kemampuan bertahan hidup dari neural crest sel (Martucciello et al., 2013). Beberapa gen dan molekul telah diidentifikasi dapat mengontrol morfogenesis dan diferensiasi dari sistem saraf enterik (Frykman & Short, 2012). Gen-gen ini ketika mengalami mutasi, akan mengganggu perkembangan dari sistem saraf enterik. Terdapat 2 gen spesifik yang penting dalam migrasi dan perkembangan pleksus ini yaitu RET dan EDNRB (Gunadi et al., 2019). Reseptor RET merupakan komponen persinyalan yang terdiri atas 4 ligan, Glial Derived Neurotrophic Factor (GDNF), Neurturin (NTN), Artemin (ATM), Persephin (PSP) (Attie et al., 1995). Secara in vivo, tidak

adanya GDNF menyebabkan kegagalan perkembangan sistem saraf enterik, yang menghambat kolonisasi neural crest cells di usus (Sergi et al., 2017). Mutasi RET ditemukan pada 50% kasus familial dan 15-20% kasus sporadis dari Hirschsprung Disease (Gunadi et al., 2019).

Jalur Endotelin juga berperan penting dalam patogenesis HD, di mana mutasi pada EDNRB dan EDN3 menghambat diferensiasi dan proliferasi sel ganglion, sering dikaitkan dengan Hirschsprung Disease tipe panjang serta sindrom Waardenburg-Shah, yang menyebabkan gangguan pigmentasi (Pingault et al., 1998).

Ketika pleksus tidak terbentuk, peristaltik usus akan terganggu karena otot polos kehilangan kemampuan relaksasi, sehingga usus terus berada dalam keadaan kontraksi, yang menghambat pergerakan feses (Puri & Nakamura, 2019). Bayi dengan Hirschsprung Disease akan mengalami keterlambatan dalam pengeluaran mekonium, yang merupakan tanda klinis awal penyakit ini (Holschneider & Puri, 2008). Rektum dan kolon sigmoid distal, yang merupakan area terdekat dengan anus, akan mengalami gangguan peristaltik, sehingga terjadi obstruksi feses, menyebabkan konstipasi kronis (Moore, 2016).

## 2.8 Gambaran klinis

Hirschsprung disease dapat kita bedakan berdasarkan usia gejala klinis mulai terlihat:

### 1. Periode Neonatal

Ada trias gejala klinis yang sering dijumpai pada pasien Hirschsprung Disease (HD), yaitu pengeluaran mekonium yang terlambat, muntah hijau, dan distensi abdomen (Swenson, 2002). Pengeluaran mekonium yang terlambat (lebih dari 48 jam pertama) merupakan tanda klinis signifikan dari penyakit ini (Amiel et al., 2008). Muntah hijau dan distensi abdomen biasanya dapat berkurang jika mekonium dapat dikeluarkan segera (Holschneider & Puri, 2008). Sementara itu, enterokolitis merupakan ancaman komplikasi serius bagi penderita HD, yang dapat terjadi pada usia kapan saja, tetapi paling sering menyerang usia 2-4 minggu, meskipun bisa muncul sejak usia 1 minggu (Frykman & Short, 2012). Gejala enterokolitis mencakup diare, distensi abdomen, feses berbau busuk, dan demam (Kessmann, 2006). Swenson mencatat bahwa hampir 1/3 kasus HD datang dengan manifestasi klinis enterokolitis, bahkan kondisi ini masih dapat terjadi meski pasien telah menjalani kolostomi (Swenson, 2002).

### 2. Periode anak

Pada anak yang lebih besar, gejala klinis yang menonjol adalah konstipasi kronis dan gizi buruk (*failure to thrive*) (Swenson, 2002). Dapat pula terlihat gerakan peristaltik usus di dinding abdomen. Jika dilakukan pemeriksaan colok dubur, maka feses biasanya keluar menyemprot, konsistensi semi-liquid dan berbau tidak sedap (Frykman & Short, 2012). Penderita biasanya buang air besar tidak teratur, sekali dalam beberapa hari dan biasanya sulit untuk defekasi (Kessmann, 2006).

### 2.8.1 Pemeriksaan radiologis

#### 1. Foto polos abdomen (BNO)

Sulit untuk membedakan antara distensi kolon dengan distensi pada usus kecil jika hanya melalui foto polos abdomen. Oleh karena itu, harus dilakukan pemeriksaan radiologi lanjutan untuk mendiagnosa penyakit ini (Kessmann, 2006). Pemeriksaan dengan barium enema adalah pemeriksaan yang terbaik untuk melihat obstruksi yang disebabkan oleh Hirschsprung disease ini.

#### 2. Pemeriksaan barium enema

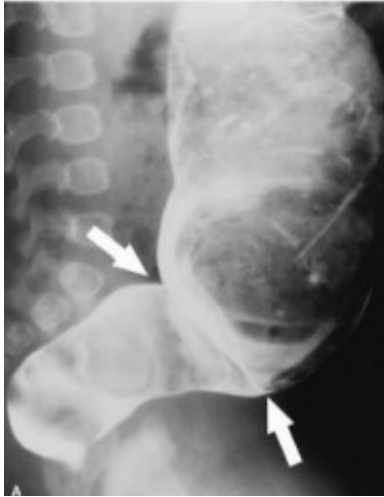
Pemeriksaan yang merupakan standar dalam menegakkan diagnosa Hirschsprung disease adalah barium enema, dimana akan dijumpai 3 tanda khas :

1. Tampak daerah penyempitan di bagian rektum ke proksimal yang panjangnya bervariasi
2. Terdapat daerah transisi, terlihat di proksimal daerah penyempitan ke arah daerah dilatasi
3. Terdapat daerah pelebaran lumen di proksimal daerah transisi

Apabila dari foto barium enema tidak terlihat tanda-tanda khas Hirschsprung disease, maka dapat dilanjutkan dengan foto retensi barium, yakni foto setelah 24-48 jam barium dibiarkan membaaur dengan feces. Gambaran khasnya adalah terlihatnya barium yang membaaur dengan feces ke arah proksimal kolon. Sedangkan pada penderita yang bukan Hirschsprung namun disertai dengan obstipasi kronis, maka barium terlihat menggumpal di daerah rektum dan sigmoid (Nanton et al., 2017).



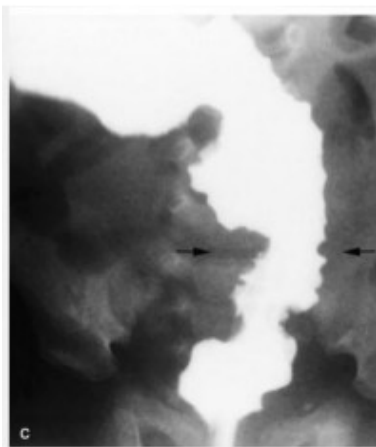
Gambar 2.7. Pemeriksaan barium enema menunjukkan zona transisi. Zona ini merupakan transisi dari dilatasi usus yang biasanya diinervasi normal



Gambar 2.8. Zona transisi yang khas, tampak dilatasi di antara kolon yang terisi massa fekal dibagian atas dan rektum yang relatif menyempit di bagian bawah



Gambar 2.9. Rektum pada bayi baru lahir ini kelihatan lebih kecil dari sigmoid dan kolon descendens, tetapi tidak terdapat zona transisi yang jelas

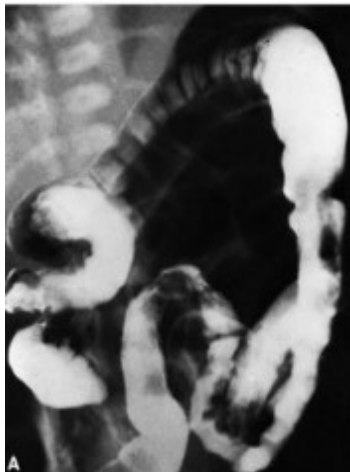


Gambar 2.10. Pemeriksaan dengan kontras (barium enema) pada bayi lainnya menunjukkan segmen aganglionik yang ireguler dan mengalami spasme



Gambar 2.11. Tampak penyempitan di bagian rektum dan sigmoid pada foto barium enema sisi lateral

Semakin lanjut usia pasien saat terdeteksi penyakit ini, maka semakin jelas perbedaan yang tampak antara usus yang normal dan abnormal.



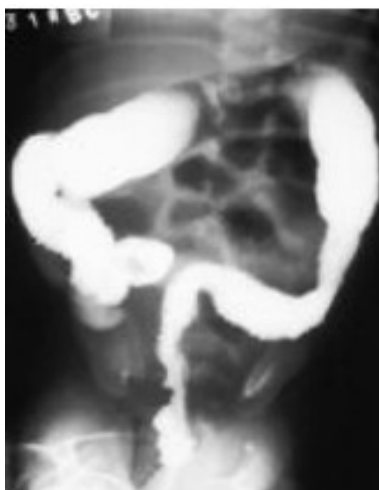
Gambar 2.12. Pemeriksaan barium enema pada bayi baru lahir dengan Hirschsprung disease. Biasanya perubahan klasik dari penyakit ini tidak begitu jelas pada periode neonatal.



Gambar 2.13. Pemeriksaan barium enema yang dilakukan selanjutnya memperlihatkan gambaran megakolon yang tipikal, zona transisi serta bagian aganglionik yang tidak melebar.



Gambar 2.14. Pemeriksaan barium enema pada seorang pria muda dengan penyakit Hirschsprung tipe segmen pendek. Pria ini mengalami konstipasi kronis yang berlangsung sepanjang hidupnya. Perhatikan adanya dilatasi usus besar dan residu feses.

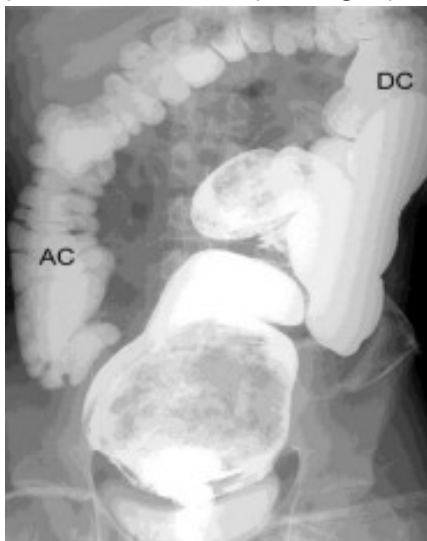


Gambar 2.15. Hirschsprung disease. Pemeriksaan barium enema tampak pengurangan kaliber rektum dan dilatasi loop usus besar dengan permukaan mukosa yang ireguler (diskinesia).

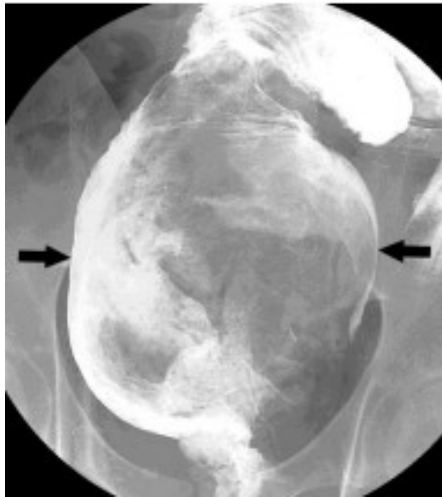


Gambar 2.16. Hirschsprung disease pada bayi yang berusia 6 bulan dengan riwayat konstipasi kronis. Foto barium enema sisi lateral ini menunjukkan dilatasi pada sigmoid kolon proksimal dan kolon asendens

Pada orang dewasa yang menderita penyakit ini, biasanya lesi hanya terbatas pada bagian sigmoid kolon atau rektum. Pemeriksaan yang dilakukan pada penderita dewasa itu hampir sama seperti dengan pemeriksaan yang dilakukan ke atas bayi, yaitu dengan pemeriksaan barium enema. Dalam suatu studi, didapatkan pemeriksaan dengan CT scan juga bermanfaat untuk menentukan letak zona transisi dari penyakit ini. Hasil gambaran CT scan yang didapatkan juga sesuai dengan hasil pemeriksaan histopatologis pada biopsi rektum.



Gambar 2.17. Gambaran Hirschsprung disease dengan segmen aganglionik di bagian atas rektum pada seorang pria muda berusia 19 tahun. AC = ascending colon, DC = descending colon. Segmen kolon yang lain dalam batas normal



Gambar 2.18. Pemeriksaan double kontras barium enema tampak dilatasi bagian atas dari rektum dan rectosigmoid junction yang terisi massa feses (pada anak panah)



Gambar 2.19. Foto CT scan dengan kontras potongan transversal tampak dilatasi bagian proksimal rektum serta bagian rektosigmoid yang terisi massa feses



Gambar 2.20. Foto CT scan kontras potongan transversal. Tampak zona transisi dan penyempitan di bagian distal rektum

### 2.8.2 Biopsi rektum

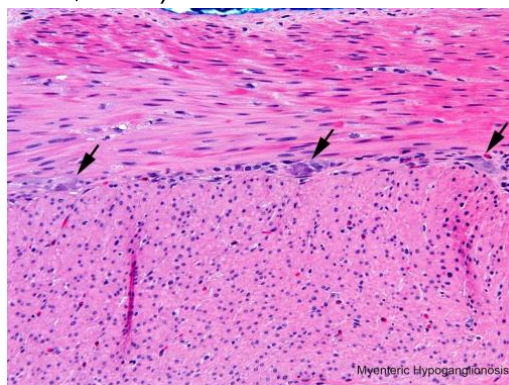
Biopsi rektum adalah prosedur diagnostik utama untuk memastikan penyakit Hirschsprung. Prosedur ini dilakukan dengan mengambil sampel jaringan dari lapisan dinding rektum untuk memeriksa adanya sel ganglion yang berperan penting dalam pergerakan usus. Pada penderita Hirschsprung Disease (HD), biopsi menunjukkan tidak adanya sel ganglion (aganglionosis) di bagian rektum yang terkena (Frykman & Short, 2012).

Terdapat beberapa jenis biopsi rektum, seperti biopsi hisap (suction biopsy), biopsi bedah terbuka, full thickness biopsy, dan biopsi gunting. Biopsi isap adalah metode yang paling sering digunakan karena minim invasif, lebih aman, dan dapat dilakukan tanpa pembiusan umum. Biopsi ini biasanya dilakukan di area 2-3 cm di atas garis dentata, karena daerah tersebut paling sering terkena aganglionosis pada Hirschsprung Disease (Heuckeroth, 2018).

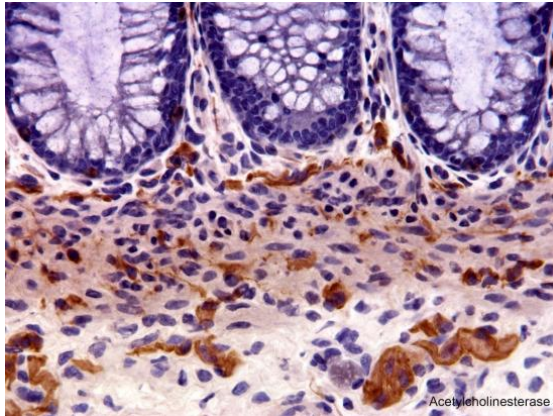
Full thickness biopsy adalah prosedur biopsi yang melibatkan pengambilan sampel seluruh lapisan dinding usus, mulai dari mukosa hingga lapisan otot, dan digunakan untuk memastikan diagnosis penyakit Hirschsprung. Pada kondisi ini, tidak adanya sel ganglion di plexus mienterikus dan submukosa menyebabkan gangguan peristaltik dan obstruksi fungsional. Karena biopsi ini mencakup semua lapisan dinding usus, hasil yang diperoleh lebih akurat, terutama di area transisi antara usus yang sehat dan bagian yang terkena (Kapur, 2016).

Prosedur ini umumnya dilakukan melalui operasi kecil di bawah anestesi umum jika biopsi hisap atau biopsi superfisial lainnya tidak memberikan hasil yang jelas (Holschneider & Puri, 2008). Meskipun lebih invasif, full thickness biopsy memberikan hasil yang lebih pasti dan biasanya dilakukan jika metode lain tidak memberikan diagnosis yang konklusif.

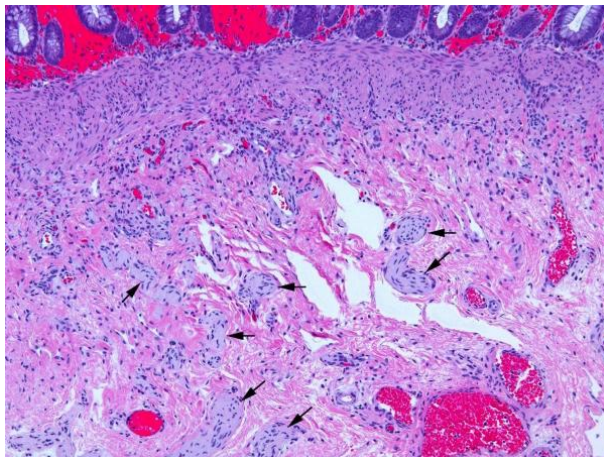
Hasil biopsi kemudian diperiksa di laboratorium dengan menggunakan pewarnaan histokimia, seperti asetilkolinesterase (AChE) atau S100 Immunostaining, untuk mendeteksi peningkatan serabut saraf parasimpatis, yang juga merupakan tanda khas penyakit ini (Pingault et al., 1998). Biopsi rektum adalah metode diagnosis yang paling definitif untuk mengonfirmasi Hirschsprung Disease, terutama pada bayi yang menunjukkan gejala seperti konstipasi kronis atau distensi abdomen (Sergi et al., 2017)



Gambar 2.21. Gambaran hasil biopsi dengan yang menunjukkan mienterik hypoganglionosis



Gambar 2.22. Gambaran hasil biopsi dengan pewarnaan AChE yang menunjukkan aganglionosis dan hipertrofi trunkus saraf



Gambar 2.23. Gambaran hasil biopsi rektum dari bayi 7 minggu yang menunjukkan tidak adanya sel ganglion dan beberapa trunkus saraf yang mengalami hipertrofi

### 2.8.3 Pemeriksaan lainnya

#### 1. Laboratorium Studi

*CBC count*: Tes ini dilakukan untuk mendeteksi terjadinya komplikasi seperti enterokolitis yang disebabkan oleh Hirschsprung disease. Peningkatan WBC count atau bandemia harus dicurigai terjadinya enterokolitis (Jones & Brown, 2017).

#### 2. Anorektal manometri

Pada anak berusia lebih lanjut dengan keluhan sembelit kronis dan riwayat atipikal baik untuk Hirschsprung disease atau konstipasi fungsional, manometri anorektal dapat membantu dalam membuat diagnosis. Anak-anak dengan Hirschsprung disease gagal untuk menunjukkan reflex relaksasi pada spinkter ani interna dalam menanggapi inflasi balon dubur (Williams et al., 2018).

Pemeriksaan ini dilakukan untuk melihat refleks anorektal pada pasien yang dicurigai dengan penyakit Hirschsprung. Orang yang menderita penyakit ini biasanya akan kehilangan atau berkurang refleks anorektalnya. Penurunan refleks anorektal yang dimaksudkan adalah kurangnya relaksasi pada bagian anus setelah dilakukan inflasi balon di bagian rektum. Bagaimanapun, terdapat banyak perbedaan pendapat tentang penilaian pada tes diagnostik ini (Miller et al., 2020).

## 2.9 Hirschsprung associated enterocolitis

Hirschsprung-Associated Enterocolitis (HAEC) adalah komplikasi serius yang sering terjadi pada pasien dengan penyakit Hirschsprung, yaitu kelainan kongenital akibat kegagalan migrasi sel ganglion di plexus mienterikus dan submukosa usus (Teitelbaum, 2017). HAEC ditandai dengan peradangan akut pada usus yang dapat menyebabkan distensi abdomen, diare eksplosif, demam, serta berisiko berkembang menjadi sepsis jika tidak ditangani dengan cepat (Ziogas et al., 2024). Kondisi ini merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas pada pasien Hirschsprung, baik sebelum maupun setelah tindakan koreksi bedah (Pakarinen & Mutanen, 2024).

Secara patofisiologi, HAEC terjadi akibat kombinasi berbagai faktor, termasuk gangguan motilitas usus, respons imun mukosa yang terganggu, disbiosis mikrobiota usus, serta peningkatan permeabilitas epitel usus yang memungkinkan translokasi bakteri dan memicu inflamasi sistemik (Westfal & Goldstein, 2018). Stasis feses di segmen aganglionik menciptakan lingkungan yang mendukung pertumbuhan bakteri berlebihan dan produksi toksin, yang pada akhirnya memperburuk proses inflamasi dan menyebabkan gejala enterokolitis yang khas (Dai et al., 2020). HAEC Score adalah sistem penilaian klinis yang dikembangkan untuk menilai tingkat keparahan Hirschsprung-Associated Enterocolitis serta membantu dalam diagnosis dan pemantauan pasien (Hoff et al., 2019). Sistem ini terdiri dari beberapa parameter klinis yang mencakup riwayat klinis pasien, pemeriksaan fisik, radiologi, dan laboratorium, di mana skor  $\geq 10$  mengindikasikan diagnosis HAEC (Moore, 2018). HAEC terdiri dari beberapa parameter klinis, yaitu:

Tabel 2.1 Skoring HAEC Frykman

Parameter	Nilai
<b>Riwayat</b>	
Diare eksplosif	2
Diare berdarah	2
Diare berbau busuk	1
Riwayat enterocolitis	1
<b>Pemeriksaan fisik</b>	
Pengeluaran gas dan tinja eksplosif pada pemeriksaan rektal	2

Distensi abdomen	2
Perfusi perifer menurun	1
Letargi	1
Demam	1
<b>Pemeriksaan radiologi</b>	
Multiple air fluid level	1
Dilatasi usus	1
Lapisan mukosa tidak teratur	1
Tanda cutoff di rektosigmoid dengan tidak adanya udara distal	1
Pneumatosis	1
<b>Pemeriksaan laboratorium</b>	
Leukositosis	1
Peningkatan neutrofil imatur	1
<b>Total skor</b>	<b>20</b>

Setiap parameter diberi nilai berdasarkan tingkat keparahannya, dengan total skor  $\geq 10$  mengindikasikan diagnosis HAEC.

### 2.10 Manajemen operasi

Pull-through primer adalah prosedur bedah satu tahap yang dilakukan tanpa kolostomi terlebih dahulu untuk mengobati Hirschsprung Disease (Holschneider & Puri, 2008). Prosedur ini melibatkan reseksi segmen usus aganglionik dan anastomosis langsung antara segmen usus sehat dengan anus (Puri & Nakamura, 2019). Teknik ini lebih sering digunakan pada bayi yang stabil tanpa komplikasi berat, seperti enterokolitis parah atau megakolon yang signifikan (Teitelbaum, 2017). Beberapa teknik yang digunakan dalam pull-through primer meliputi Transanal Endorectal Pull-Through (TEPT), Laparoscopic-Assisted Pull-Through (LAPT), Soave Pull-Through, dan Duhamel Pull-Through (Chhabra & Kenny, 2016). Keunggulan dari pendekatan ini adalah mengurangi jumlah operasi, mempercepat pemulihan, serta menghindari komplikasi kolostomi, meskipun prosedur ini memiliki risiko gangguan motilitas usus pascaoperasi pada kasus tertentu (Gunadi et al., 2019).

Sementara itu, pull-through bertahap adalah prosedur bedah yang dilakukan dalam dua atau lebih tahap, biasanya untuk bayi dengan distensi usus berat, enterokolitis, atau status gizi buruk (Moore, 2016). Tahap pertama biasanya melibatkan pembuatan kolostomi sementara, yang bertujuan untuk mengurangi tekanan pada usus dan memungkinkan peradangan atau infeksi mereda (Heuckeroth, 2018). Setelah kondisi pasien stabil, tahap kedua dilakukan dengan operasi pull-through definitif menggunakan teknik seperti Soave, Duhamel, atau Swenson Pull-Through, yang diikuti dengan tahap ketiga berupa penutupan kolostomi jika diperlukan (Wilms et al., 2024). Pendekatan ini lebih aman untuk pasien dengan kondisi kompleks, namun memiliki kelemahan karena memerlukan lebih dari satu operasi, meningkatkan risiko komplikasi kolostomi, serta memperpanjang durasi perawatan (Dai et al., 2020). Pemilihan antara pull-through primer dan bertahap bergantung pada kondisi klinis pasien, panjang

segmen aganglionik, serta pertimbangan tim bedah pediatrik untuk mendapatkan hasil yang optimal (Hoff et al., 2019).