

BAB I PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Obstruksi usus neonatal adalah keadaan darurat bedah dan terjadi sekitar 1 dari 2.000 kelahiran hidup. Penyebab obstruksi beragam dan beberapa etiologi yang mendasarinya belum dijelaskan dengan baik. Beberapa temuan dari obstruksi usus neonatal dapat dideteksi sebelum lahir pada pencitraan ultrasonografi (USG). Beberapa kasus obstruksi usus neonatal yang sering terjadi, yaitu penyakit Hirschsprung, atresia duodenum, malrotasi usus, intusussepsi, atresia usus, ileus mekonium, imaturitas fungsional usus besar, dan malformasi anorektal.¹ Penyakit Hirschsprung menyumbang sekitar 20% dari obstruksi usus neonatal ini.²

Penyakit Hirschsprung merupakan kelainan bawaan yang ditandai dengan tidak adanya sel ganglion di lapisan submukosa atau muskularis propria dari kolon distal dan rektum, yang menyebabkan obstruksi fungsional dan dilatasi proksimal pada segmen yang terkena. Prevalensi kejadiannya 1:5000 kelahiran hidup di populasi umum.³ Kejadian kasus ini di Eropa 1,09 kasus per 10.000 kelahiran hidup dan populasi Asia memiliki angka kejadian 2,8 per 10.000 kelahiran hidup, sementara prevalensi di Indonesia 3,1 kasus per 10.000 kelahiran hidup.^{4,5}

Sekitar 80% kasus penyakit Hirschsprung didiagnosis pada tahun pertama kehidupan dan jarang didiagnosis pada anak yang lebih besar atau orang dewasa. Insiden pada laki-laki lebih sering daripada perempuan dengan rasio 4:1.^{6,7} Pada beberapa penelitian disebutkan adanya perbedaan antara berbagai etnis Afrika, yaitu

3,6:1 pada ras Kaukasia dan 3,9:1 pada ras kulit hitam Afrika, tetapi hanya 2,5: 1 pada mereka yang keturunan campuran, karena proporsi yang lebih besar dari perempuan dalam kelompok etnis ini.⁸ Dalam beberapa kasus, pasien asimtomatik sampai remaja dan pubertas serta 15% kasus tetap tidak terdiagnosis sampai usia tersebut.⁹

Fakhry *et al.* 2019 melaporkan usia rata-rata diagnosis penyakit Hirschsprung adalah 3 hari–2 tahun dengan perbandingan laki-laki dengan perempuan 3:1.¹⁰ Sementara Ceylan *et al.* 2020 melaporkan usia rata-rata diagnosis penyakit Hirschsprung adalah 14 bulan dengan perbandingan laki-laki dengan perempuan 3:1.¹¹

Penyakit Hirschsprung umumnya ditandai dengan keterlambatan keluarnya mekonium, distensi abdomen, vomitus dan/atau konstipasi kronis pada neonatus. Palissei *et al.* pernah melaporkan 91 kasus pasien Hirschsprung pada kelompok usia neonatus 41,38% dengan riwayat keterlambatan keluarnya mekonium, 31,03 % dengan distensi abdomen dan 27,58% dengan vomitus. Sementara pada kelompok usia 1-5 tahun 47,27% dengan gejala konstipasi kronis dan 40% dengan distensi abdomen.^{6,12}

Kelainan bawaan yang mendasari penyakit Hirschsprung adalah tidak adanya sel ganglion pada bagian paling distal dari saluran pencernaan. Karena kondisi aganglionosis ini, menyebabkan berkurangnya gerakan peristaltik usus yang terkena dengan hilangnya relaksasi otot polos dan terjadi konstiksi fungsional. Sekitar 80% dari pasien penyakit Hirschsprung, segmen aganglionik terletak di daerah rektosigmoid, tetapi dapat juga ditemukan pada segmen yang lebih panjang, hingga

seluruh usus besar atau bahkan usus kecil dalam kasus yang jarang terjadi.¹³ Penyakit Hirschsprung mmemiliki tingkat kematian 20 sampai 25%, sehingga diagnosis yang cepat dan tepat wajib dilakukan. Tatalaksana bedah telah mengurangi angka kematian penyakit ini menjadi 3%.²

Diagnosis penyakit Hirschsprung didasarkan pada kombinasi gambaran klinis, radiologis dan histopatologis pada biopsi rektum yaitu, gambaran aganglionosis dan ukuran saraf yang tidak normal (hipertrofi). Dalam praktiknya, diagnosis pasti penyakit Hirschsprung untuk tatalaksana lebih lanjut, sepenuhnya berdasarkan pada hasil pemeriksaan histopatologis. Namun ada beberapa faktor yang dapat menjadi tantangan dalam analisis untuk menegakkan penyakit Hirschsprung yaitu: lokasi biopsi terlalu distal karena secara fisiologis sedikit sel ganglion, sampel terlalu dangkal dengan submukosa yang tidak adekuat dan kesulitan dalam mengidentifikasi sel ganglion, terutama pada neonatus, serta teknik operasi yang umum digunakan sekarang yaitu dengan *suction rectal biopsy* yang hanya mengambil jaringan usus terbatas hingga lapisan submukosa saja. Faktor-faktor ini dapat menjadi penyebab adanya keraguan dalam menegakkan diagnosis penyakit Hirschsprung jika hanya dengan pewarnaan Hematoksilin Eosin (HE).¹⁴

Untuk mengatasi keraguan tersebut, beberapa penelitian melaporkan bahwa pemeriksaan enzim histokimia Asetilkolinesterase dapat menjadi salah satu metode yang digunakan dalam menegakkan diagnosis penyakit Hirschsprung dan telah dijadikan *gold standar*, dengan sensitivitas dan spesivitasnya yang mencapai 100%.¹⁵ Tetapi, metode ini mempunyai beberapa kekurangan yaitu harus menggunakan jaringan segar atau beku dan hanya digunakan khusus untuk

pemeriksaan penyakit Hirschsprung, sehingga penggunaannya masih sangat terbatas.^{16,17}

Kapur *et al.* melaporkan protein Choline Transporter, dapat digunakan sebagai penanda alternatif untuk saraf kolinergik menggantikan enzim histokimia Asetilkolinesterase dalam menegakkan diagnosis penyakit Hirschsprung. Pemeriksaan imunohistokimia Choline Transporter ini dapat menggunakan biopsi jaringan *formalin-fixed and paraffin-embedded* (FFPE) dan tidak tergantung pada jaringan segar seperti pada pemeriksaan enzim histokimia Asetilkolinesterase. Hasil penelitian ini menunjukkan serabut saraf yang terwarnai oleh Choline Transporter sama dengan yang terwarnai oleh Asetilkolinesterase.¹⁸

Selain Choline Transporter ada beberapa penanda imunohistokimia yang dapat digunakan untuk membantu menegakkan diagnosis penyakit Hirschsprung, yaitu calretinin, S100, peripherin, NSE, synaptophysin dan chromogranin A.^{2,19} Dari beberapa penelitian terbaru, Zemheri *et al.* melaporkan pemeriksaan khususnya calretinin pada kasus penyakit Hirschsprung dengan sensitivitas 93,3 % dan spesivitas 100 %.²⁰ Penelitian lain oleh Qaiser *et al.* melaporkan sensitivitas 96 % dan spesivitas 100 %.²¹

Calretinin merupakan protein pengikat kalsium yang berperan penting dalam perkembangan dan fungsi sistem saraf pusat. Calretinin mempunyai beberapa keunggulan dalam mendiagnosis penyakit Hirschsprung yaitu, dapat mendeteksi sel ganglion pada potongan jaringan dengan jumlah sel ganglion yang sedikit, sel ganglion immatur, lapisan submukosa yang tidak optimal dan area muskularis

mukosa yang tidak terlihat. Calretinin juga mudah didapat dan sudah digunakan secara luas pada penyakit lainnya^{22,23}

Berdasarkan uraian diatas dan dari permasalahan yang dijumpai dalam praktek sehari-hari dalam menegakkan secara pasti penyakit Hirschsprung berupa ukuran sampel yang kecil, sampel dengan lapisan submukosa dan muskularis mukosa yang tidak optimal sehingga menyulitkan untuk mengevaluasi adanya sel ganglion dan pleksus saraf yang nantinya akan mempengaruhi akurasi dalam menegakkan diagnosis penyakit Hirschsprung, maka penulis tertarik untuk meneliti hubungan ekspresi Calretinin dan Choline Transporter dengan keberadaan sel ganglion dan serabut saraf dalam diagnosis penyakit Hirschsprung.

1.2 Perumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang di atas maka dapat dirumuskan masalah penelitian adalah “apakah ada hubungan ekspresi Calretinin dan Choline Transporter dengan keberadaan sel ganglion dan serabut saraf dalam diagnosis penyakit Hirschsprung di RSUP Dr.M. Djamil Padang tahun 2021-2022”.

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui hubungan ekspresi Calretinin dan Choline Transporter dengan keberadaan sel ganglion dan serabut saraf pada diagnosis penyakit Hirschsprung.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui karakteristik penyakit Hirschsprung menurut kelompok usia, jenis kelamin, cara pengambilan sampel, dan gambaran histopatologis.

2. Mengetahui hubungan ekspresi Calretinin dengan keberadaan sel ganglion.
3. Mengetahui hubungan ekspresi Choline Transporter dengan keberadaan serabut saraf.
4. Mengetahui peran Calretinin dan Choline Transporter sebagai metode diagnostik tambahan dalam menegakkan diagnosis penyakit Hirschsprung.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Praktis

1. Meningkatkan kemampuan peneliti untuk menulis makalah ilmiah.
2. Meningkatkan wawasan klinisi tentang gambaran histopatologi penyakit Hirschsprung.
3. Meningkatkan pengetahuan peneliti tentang peran Calretinin dan Choline Transporter sebagai metode diagnostik tambahan dalam menegakkan diagnosis penyakit Hirschsprung.

1.4.2 Manfaat Teoritis

1. Menjadi data epidemiologi karakteristik klinik dan patologik penyakit Hirschsprung di laboratorium Patologi Anatomi RSUP Dr. M. Djamil Padang.
2. Menjadi data dasar untuk penelitian penyakit Hirschsprung selanjutnya.
3. Menjadi data profil penyakit Hirschsprung di Laboratorium Patologi Anatomi RSUP Dr. M. Djamil Padang.



