



**MENTERI KESEHATAN
REPUBLIK INDONESIA**

KEPUTUSAN MENTERI KESEHATAN REPUBLIK INDONESIA
NOMOR HK.01.07/MENKES/474/2017
TENTANG
PEDOMAN NASIONAL PELAYANAN KEDOKTERAN TATA LAKSANA
PENYAKIT HIRSCHPRUNG

DENGAN RAHMAT TUHAN YANG MAHA ESA

MENTERI KESEHATAN REPUBLIK INDONESIA,

- Menimbang : a. bahwa penyelenggaraan praktik kedokteran harus dilakukan sesuai dengan standar pelayanan kedokteran yang disusun dalam bentuk Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran dan standar prosedur operasional;
- b. bahwa untuk memberikan acuan bagi fasilitas pelayanan kesehatan dalam menyusun standar prosedur operasional perlu mengesahkan Pedoman Nasional pelayanan Kedokteran yang disusun oleh organisasi profesi;
- c. bahwa berdasarkan pertimbangan sebagaimana dimaksud dalam huruf a dan huruf b perlu menetapkan Keputusan Menteri Kesehatan tentang Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Penyakit Hirschprung;
- Mengingat : 1. Undang-Undang Nomor 29 Tahun 2004 tentang Praktik Kedokteran (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2004 Nomor 116, Tambahan Lembaran Negara Republik Indonesia Nomor 4431);
2. Undang-Undang Nomor 36 Tahun 2009 tentang Kesehatan (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun

- 2009 Nomor 144, Tambahan Lembaran Negara Republik Indonesia Nomor 5063);
3. Undang-Undang Nomor 36 Tahun 2014 tentang Tenaga Kesehatan (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2014 Nomor 298, Tambahan Lembaran Negara Republik Indonesia Nomor 5607);
 4. Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 269/Menkes/Per/III/2008 tentang Rekam Medis;
 5. Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 1438/Menkes/Per/2010 tentang Standar Pelayanan Kedokteran (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2010 Nomor 464);
 6. Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 2052/Menkes/Per/X/2011 tentang Izin Praktik dan Pelaksanaan Praktik Kedokteran (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2011 Nomor 671);
 7. Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 64 Tahun 2015 tentang Organisasi dan Tata Kerja Kementerian Kesehatan (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2015 Nomor 1508);

Memperhatikan : Surat Ketua Umum Perkumpulan Dokter Spesialis Bedah Indonesia Nomor 81/PP.IKABI/X/2016 tanggal 3 Oktober 2016;

MEMUTUSKAN:

Menetapkan : KEPUTUSAN MENTERI KESEHATAN TENTANG PEDOMAN NASIONAL PELAYANAN KEDOKTERAN TATA LAKSANA PENYAKIT HIRSCHPRUNG.

KESATU : Mengesahkan dan memberlakukan Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Penyakit Hirschprung.

KEDUA : Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Penyakit Hirschprung, yang selanjutnya disebut PNPk Penyakit Hirschprung merupakan pedoman bagi dokter sebagai pembuat keputusan klinis di fasilitas pelayanan

kesehatan, institusi pendidikan, dan kelompok profesi terkait.

- KETIGA : PNPk Penyakit Hirschprung sebagaimana dimaksud dalam Diktum KEDUA tercantum dalam Lampiran yang merupakan bagian tidak terpisahkan dari Keputusan Menteri ini.
- KEEMPAT : PNPk Penyakit Hirschprung sebagaimana dimaksud dalam Diktum KETIGA harus dijadikan acuan dalam penyusunan standar prosedur operasional di setiap fasilitas pelayanan kesehatan.
- KELIMA : Kepatuhan terhadap PNPk Penyakit Hirschprung sebagaimana dimaksud dalam Diktum KETIGA bertujuan memberikan pelayanan kesehatan dengan upaya terbaik.
- KEENAM : Penyesuaian terhadap pelaksanaan PNPk Penyakit Hirschprung dapat dilakukan oleh dokter hanya berdasarkan keadaan tertentu yang memaksa untuk kepentingan pasien, dan dicatat dalam rekam medis.
- KETUJUH : Menteri Kesehatan, Gubernur, dan Bupati/Walikota melakukan pembinaan dan pengawasan terhadap pelaksanaan PNPk Penyakit Hirschprung dengan melibatkan organisasi profesi.
- KEDELAPAN : Keputusan Menteri ini mulai berlaku pada tanggal ditetapkan

Ditetapkan di Jakarta
pada tanggal 27 September 2017

MENTERI KESEHATAN
REPUBLIK INDONESIA,

ttd

NILA FARID MOELOEK

LAMPIRAN
KEPUTUSAN MENTERI KESEHATAN
REPUBLIK INDONESIA
NOMOR HK.01.07/MENKES/474/2017
TENTANG
PEDOMAN NASIONAL PELAYANAN
KEDOKTERAN TATA LAKSANA
PENYAKIT HIRSCHPRUNG

BAB I
PENDAHULUAN

A. Latar belakang

Penyakit hirschsprung (Megakolon Kongenital) adalah suatu kelainan bawaan berupa tidak adanya ganglion pada usus besar, mulai dari sfingter ani interna ke arah proksimal, termasuk rektum, dengan gejala klinis berupa gangguan pasase usus. Penyakit ini pertama kali ditemukan oleh Harold Hirschsprung pada tahun 1886, namun patofisiologi terjadinya penyakit ini tidak diketahui secara pasti. Pada tahun 1940, Robertson dan Kernohan mempublikasikan penyebab penyakit hirschsprung adalah tidak dijumpai pleksus auerbach dan pleksus meissneri pada rektum. Tidak adanya sel ganglion ini mengakibatkan inkoordinasi gerakan peristaltik sehingga terjadi gangguan pasase usus yang dapat merupakan suatu obstruksi usus fungsional. Obstruksi fungsional ini akan menyebabkan hipertrofi serta dilatasi pada kolon yang lebih proksimal.

Penyakit hirschsprung diperkirakan terjadi 1 kasus diantara 5.400-7.200 bayi yang baru lahir hidup di Amerika, sementara frekuensi yang tepat untuk seluruh dunia tidak diketahui secara pasti. Angka kejadian penyakit hirschsprung secara internasional adalah 1:1.500 sampai dengan 1:7.000 kelahiran hidup.

Penyakit hirschsprung dapat disertai enterokolitis sebesar 29%-50% apabila tidak mendapat penanganan dengan baik sejak awal. Enterokolitis masih dapat terjadi pada pasien yang telah dilakukan operasi definitif dengan angka kejadian 22%.

Swenson (2002) mengemukakan bahwa beberapa kelainan kongenital dapat ditemukan bersamaan dengan penyakit hirschsprung, namun

hanya 2 kelainan yang memiliki angka yang cukup signifikan yakni *down syndrome* (5-10 %) dan kelainan urologi (3%).

Penyakit hirschsprung dihubungkan dengan adanya mutasi pada paling kurang 12 gen yang berbeda. Penyebab hirschsprung dapat dihubungkan dengan adanya sekitar 12% individu yang mengalami abnormalitas dari kromosomnya dan kromosom yang paling berhubungan dengan hirschsprung adalah *down syndrome* (trisomi 21) dimana dapat terjadi antara 2-10% dari semua kasus hirschsprung, sedangkan pada individu dengan *down syndrome* sekitar 100 kali lipat lebih tinggi beresiko menderita penyakit hirschsprung dibanding individu yang normal.

Kurang lebih 20% dari bayi akan memiliki satu kelainan yang terkait dengan neurologis, kardiovaskular, urologi, sistem gastrointestinal. Aganglionik megakolon yang tidak diobati dapat memberikan nilai mortalitas sebesar 80%.

Insiden penyakit hirschsprung di Indonesia belum begitu jelas. Jika diperkirakan angka insiden 1 diantara 5000 kelahiran hidup, maka dapat diprediksi dengan jumlah penduduk 220 juta dan tingkat kelahiran 35 per juta kelahiran, akan lahir 1400 bayi setiap tahunnya dengan penyakit hirschsprung. Di RSUPN Cipto Mangunkusomo Jakarta, ada 20 sampai 40 penderita penyakit Hirschsprung yang dirujuk setiap tahunnya.

Penyakit hirschsprung dianggap sebagai kasus kegawatdaruratan bedah yang perlu penanganan segera. Jika tanpa penanganan segera, maka mortalitas dapat mencapai 80% pada bulan-bulan pertama kehidupan. Dengan penanganan yang tepat angka kematian dapat ditekan. Menurut Swenson (2002) jika dilakukan tindakan bedah angka kematian bisa ditekan hingga 2,5%.

Di Indonesia, pemahaman mengenai penyakit hirschsprung masih kurang sehingga pasien sering terlambat diberikan tatalaksana yang adekuat, yang berdampak pada peningkatan morbiditas dan mortalitas dan serta biaya pengobatan. Keterlambatan diagnosis dan terapi akan mengakibatkan pasien yang seharusnya bisa dilakukan operasi definitif satu tahap menjadi beberapa tahap. Hal ini akan mengakibatkan perawatan yang lebih lama dan biaya yang lebih besar.

Berbagai gambaran klinik mengakibatkan bermacam variasi penanggulangannya. Variasi penanggulangannya didasarkan pada gambaran klinik terdiri dari:

1. Neonatus dengan keterlambatan pengeluaran mekonium
2. Bayi dan anak dengan gejala konstipasi kronik
3. Bayi dan anak dengan gejala *enterocolitis* dan obstruksi saluran cerna

B. Penyangkalan

PNPK Penyakit Hirschsprung ini memang membicarakan semua permasalahan dalam penanganan penyakit hirschsprung mulai dari preventi sampai terapi, tetapi tidak dimaksudkan sebagai suatu buku teks. PNPk Penyakit Hirschsprung ini juga hanya membicarakan hal-hal umum dari semua permasalahan penanganan penyakit hirschsprung, untuk mengetahui lebih dalam dan detail dapat ditelusuri melalui daftar rujukan yang ada.

C. Tujuan Umum dan Tujuan Khusus

1. Tujuan Umum

Tenaga medis mampu memahami dan mengerti tentang patogenesis, diagnosis, penatalaksanaan penyakit hirschsprung sesuai dengan kompetensinya.

2. Tujuan Khusus

- a. Mampu menjelaskan patologi dan patogenesis penyakit hirschsprung.
- b. Mampu menjelaskan dan membuat diagnosis penyakit hirschsprung.
- c. Mampu menjelaskan indikasi dan interpretasi pemeriksaan klinis dan pemeriksaan radiologi dalam rangka diagnostik penyakit hirschsprung
- d. Mampu melakukan tatalaksana penyakit hirschsprung sesuai dengan tingkat kompetensi dan sarana di tingkat Pusat Pelayanan Lanjutan (PPL) setempat.
- e. Mampu menjelaskan teknik operasi dan melakukan operasi (kolostomi dan/atau operasi definitif) dan mampu mengatasi komplikasi yang terjadi; sesuai dengan tingkat kompetensi dan sarana di tingkat PPL setempat.
- f. Mampu melakukan persiapan pra operatif dan perawatan pasca operatif penyakit hirschsprung yang sesuai dengan tingkat kompetensi dan sarana di tingkat PPL setempat.

3. Sasaran
 - a. Dokter
 - b. Dokter spesialis anak
 - c. Dokter spesialis bedah
 - d. Dokter spesialis bedah anak
 - e. Perawat
 - f. Manajemen rumah sakit

BAB II METODOLOGI

A. Penelusuran Kepustakaan

Penelusuran kepustakaan dilakukan secara manual dan secara elektronik, kata kunci yang digunakan yaitu *hirschsprung disease*, *congenital megacolon*, dan *aganglionic colon*.

B. Peringkat Bukti

Level evidence yang digunakan adalah :

1. Terapi

Level I : Metaanalisis dari *Randomized Clinical Trial* (RCT); penelitian RCT

Level II : Metaanalisis dari kohort; penelitian kohort

Level III : Metanalisis kasus kontrol, penelitian kasus kontrol

Level IV : Serial kasus, laporan kasus

Level V : Opini/pengalaman ahli tanpa telaah kritis

2. Diagnosis

Level I : Metaanalisis penelitian diagnosis level I; penelitian kohort tervalidasi dengan standar baku baik

Level II : Metaanalisis penelitian diagnosis level II; penelitian kohort belum tervalidasi

Level III : Metanalisis penelitian diagnosis level III; penelitian non-konsekutif; penelitian tanpa standar baku yang konsisten

Level IV : Penelitian kasus kontrol

Level V : Opini/pengalaman ahli tanpa telaah kritis

C. Derajat Rekomendasi

Berdasarkan peringkat di atas, dapat dibuat rekomendasi sebagai berikut:

1. Rekomendasi A, bila berdasar pada beberapa bukti level I yang konsisten.
2. Rekomendasi B, bila berdasar pada beberapa bukti level II atau III yang konsisten.
3. Rekomendasi C, bila berdasar pada bukti level IV.
4. Rekomendasi D, bila berdasar pada bukti level V atau level berapapun dengan hasil inkonsisten atau inkonklusi.

BAB III HASIL DAN PEMBAHASAN

A. Definisi

Penyakit Hirschsprung adalah suatu kelainan bawaan berupa tidak adanya ganglion pada usus besar, mulai dari sfingter ani interna ke arah proksimal, termasuk rektum, dengan gejala klinis berupa gangguan pasase usus.

Embriologi dan Etiologi

Tabung neural terbentuk dan bermigrasi ke arah *craniocaudal* dan mencapai rektum pada minggu ke-12. *Plexus mientericus aurbach* terbentuk lebih dahulu diikuti dengan terbentuknya plexus submukosa meissner's.

Beberapa kondisi abnormal pada proses penurunan neural tube menuju distal rektum diantaranya terjadi perubahan matrix protein ekstraseluler, interaksi intra sel yang abnormal (tidak adanya molekul adhesi sel neural) dan tidak adanya faktor neurotropik menyebabkan terjadinya kondisi aganglionik kolon.

B. Patofisiologi

Tidak adanya ganglion meliputi *pleksus auerbach* yang terletak pada lapisan otot dan *pleksus meissner* pada submukosa, mengakibatkan hipertrofi pada serabut saraf dan terjadinya kenaikan kadar *asetilkolinesterase*. Enzim ini merupakan produksi serabut saraf secara spontan dari saraf parasimpatik ganglia otonom dalam mencegah akumulasi *neurotransmitter asetilkolin* pada *neuromuskular junction*. Gangguan inervasi parasimpatis ini akan menyebabkan *incoordinate peristalsis*, sehingga mengganggu propulsi isi usus. Obstruksi yang terjadi secara kronik akan menyebabkan distensi abdomen yang dapat beresiko terjadinya enterokolitis.

C. Diagnosis

Diagnosis penyakit hirschsprung harus ditegakkan sedini mungkin. Keterlambatan diagnosis dapat menyebabkan berbagai komplikasi seperti enterokolitis, perforasi usus, dan sepsis, yang merupakan penyebab kematian tersering. Pada tahun 1946, Ehrenpreis dalam tesisnya

mengenai etiologi dan patogenesis penyakit hirschsprung menekankan bahwa diagnosis penyakit hirschsprung dapat ditegakkan pada masa neonatal.

Berbagai teknologi tersedia untuk penegakan diagnosis penyakit hirschsprung, Namun demikian dengan melakukan anamnesis yang cermat, pemeriksaan fisis yang teliti, pemeriksaan radiografik, serta pemeriksaan patologi anatomik biopsi isap rektum, diagnosis penyakit hirschsprung pada sebagian besar kasus dapat ditegakkan.

D. Gambaran Klinis

Manifestasi klinis penyakit hirschsprung yang khas biasanya terjadi pada neonatus cukup bulan dengan keterlambatan evakuasi mekonium pertama, selanjutnya diikuti dengan distensi abdomen dan muntah hijau atau fekal, mirip tanda-tanda obstruksi usus setinggi ileum atau lebih distal. Pada lebih dari 90% bayi normal, mekonium pertama keluar dalam usia 24 jam pertama, namun pada lebih dari 90% kasus penyakit Hirschsprung mekonium keluar setelah 24 jam. Berdasarkan hasil penelitian, dari 123 pasien penyakit hirschsprung hanya pada 8 pasien (6,5%) mekonium keluar dalam 24 jam pertama. Mekonium normal berwarna hitam kehijauan, sedikit lengket dan dalam jumlah cukup.

Distensi abdomen merupakan gejala penting lainnya. Swenson pada tahun 1973 mendapatkan tanda distensi abdomen pada 87.1% kasus penyakit hirschsprung neonatal. Distensi abdomen merupakan manifestasi obstruksi usus letak rendah dan dapat disebabkan oleh kelainan lain, seperti *atresia ileum* dan lain-lain.

Muntah yang berwarna hijau sering terjadi pada penyakit hirschsprung. Penyakit hirschsprung dengan komplikasi enterokolitis menampilkan distensi abdomen, demam dengan disertai diare berupa feses cair bercampur mukus dan berbau busuk, dengan atau tanpa darah dan umumnya berwarna kecoklatan atau tengguli.

E. Pemeriksaan Radiologis

Pemeriksaan foto polos abdomen dan khususnya pemeriksaan enema barium merupakan pemeriksaan diagnostik terpenting untuk mendeteksi penyakit hirschsprung secara dini pada neonatus. Keberhasilan pemeriksaan radiologi pasien neonatus sangat bergantung pada kesadaran dan pengalaman spesialis radiologi pada penyakit ini,

disamping teknik yang baik dalam memperlihatkan tanda-tanda yang diperlukan untuk penegakan diagnosis.

1. Foto polos abdomen

Penyakit hirschsprung pada neonatus cenderung menampilkan gambaran obstuksi usus letak rendah. Daerah pelvis terlihat kosong tanpa udara (Gambar 1). Gambaran obstruksi usus letak rendah dapat ditemukan pada penyakit lain dengan sindrom obstruksi usus letak rendah, seperti atresia ileum, sindrom sumbatan mekonium, atau sepsis, termasuk di antaranya enterokolitis nekrotikans neonatal. Foto polos abdomen dapat menyingkirkan diagnosis lain, seperti peritonitis intrauterin atau perforasi gaster. Pada foto polos abdomen neonatus, distensi usus halus dan distensi usus besar tidak selalu mudah dibedakan. Pada pasien bayi dan anak gambaran distensi kolon dan gambaran massa feses lebih jelas dapat terlihat.



Gambar 1. Foto polos abdomen pada neonatus dengan penyakit hirschsprung

2. Foto Enema Barium

Pemeriksaan enema barium harus dikerjakan pada neonatus dengan keterlambatan evakuasi mekonium yang disertai distensi abdomen dan muntah hijau, meskipun dengan pemeriksaan colok dubur gejala dan tanda-tanda obstruksi usus telah mereda atau menghilang. Tanda-tanda klasik radiografik yang khas untuk penyakit hirschsprung adalah:

- a. Segmen sempit dari sfingter anal dengan panjang tertentu.
- b. Zona transisi, daerah perubahan dari segmen sempit ke segmen

dilatasi.

c. Segmen dilatasi.

Terdapat 3 jenis gambaran zona transisi yang dijumpai pada foto enema barium;

- a. *Abrupt*, perubahan mendadak.
- b. *Cone*, bentuk seperti corong atau kerucut.
- c. *Funnel*, bentuk seperti cerobong.

Selain tanda-tanda klasik radiografik seperti tersebut di atas, mungkin dapat juga terlihat gambar permukaan mukosa yang tidak teratur yang menunjukkan proses enterokolitis. Juga dapat terlihat gambar garis-garis lipatan melintang (*transverse fold*), khususnya bila larutan barium mengisi lumen kolon dilatasi yang berada dalam keadaan kosong. Larutan barium mengisi lipatan-lipatan dinding kolon. Pada kasus aganglionosis yang mengenai seluruh kolon, sering kaliber kolon tampak normal.

Penggunaan water-soluble contrast enema (WSCE) memberikan hasil yang lebih sensitive dan spesifik dalam mendeteksi penyakit hirschsprung. Untuk pasien dengan perforasi usus WSCE juga memberikan hasil yang lebih baik dan bila terjadi ekstrasvasasi kontras karena sudah terjadi perforasi usus, tidak akan terjadi resiko seperti ekstrasvasasi barium yang sulit dibersihkan dan akan memberikan efek barium staining yang permanen pada pemeriksaan X-ray dikemudian hari.



Gambar. Pemeriksaan barium enema pada penyakit hirschsprung, tampak rektum yang mengalami penyempitan, dilatasi rektum sigmoid dan daerah transisi yang melebar.

3. Foto Retensi Barium

Retensi barium 24 sampai 48 jam setelah enema merupakan tanda penting penyakit hirschsprung, khususnya pada masa neonatal. Gambaran barium tampak membaur dengan feses ke arah proksimal di dalam kolon berganglion normal. Retensi barium pada pasien dengan obstipasi kronik yang bukan disebabkan penyakit hirschsprung terlihat makin ke distal, menggumpal di daerah rektum dan sigmoid. Foto retensi barium dilakukan apabila pada foto pada waktu enema barium ataupun yang dibuat pasca-evakuasi barium tidak terlihat tanda khas penyakit hirschsprung.

a. Prosedur pemeriksaan foto enema barium

Pemeriksaan enema barium sebaiknya dikerjakan oleh spesialis radiologi anak yang berpengalaman dengan radiografi neonatus. Hasil pemeriksaan enema barium dalam membantu penegakan diagnosis penyakit hirschsprung sangat bergantung pada teknik pengerjaannya.

b. Teknik pengerjaan enema barium

- 1) Kateter lunak dimasukkan ke dalam rektum sampai ujung kateter terletak persis di atas sfingter anal, tidak lebih dari 2,5 cm. Kateter tidak dioles dengan pelicin dan difiksasi dengan plester. Pantat saling dirapatkan dengan plester lebar.
- 2) Bahan kontras yang dipakai adalah larutan barium dengan pengenceran 30% dengan cairan pelarut NaCl fisiologis. Untuk memasukkan larutan barium dipakai semprit ukuran kecil, agar volume larutan barium yang dimasukkan dapat dikontrol, rata-rata 5-10 ml setiap kali memasukkan ke dalam rektum. Untuk pasien anak yang lebih besar larutan barium dapat dimasukkan lebih dari 10 ml. Larutan barium lebih dipilih dari larutan *gastrografin*, karena kemungkinan masih diperlukan foto retensi barium, 24 - 48 jam setelah enema.
- 3) Cara melakukan enema barium: Pasien dalam posisi tengkurap, larutan barium dimasukkan dengan dikontrol fluoroskopi. Setelah itu posisi pasien diubah ke posisi lateral atau oblik. Bila kontras telah masuk ke daerah rektosigmoid dan daerah transisi telah terlihat, maka

larutan barium tidak perlu dimasukkan lagi. Foto dibuat dengan proyeksi lateral atau oblik. Kateter dilepas dan dibuat foto ulang, disebut sebagai foto pasca-evakuasi. Pasca-evakuasi rektosigmoid kembali ke bentuk semula, tidak terpengaruh oleh tekanan larutan barium yang dimasukkan.

- 4) Hal-hal yang perlu diketahui: Sewaktu memasukkan larutan barium harus hati-hati dan perlahan untuk menghindari segmen sempit aganglion terdilatasi. Pengisian larutan barium yang terlalu banyak dan dengan tekanan kuat akan mengakibatkan segmen distal kolon teregang dan menghilangkan gambaran zona transisi yang harus diperlihatkan pada foto. Umumnya foto lebih jelas pada foto pascaevakuasi (lihat uraian butir 3). Kalau hasil foto dinilai tidak informatif, dapat dibuat foto ulang 24- 48 jam sesudah enema barium untuk melihat bayangan sisa barium atau lebih sering disebut retensi barium.

F. Pemeriksaan Histopatologi

1. Biopsi Seluruh Tebal Dinding Rektum

Diagnosis patologi-anatomik penyakit hirschsprung dilakukan melalui prosedur biopsi yang dilaporkan oleh Swenson pada tahun 1955 dengan eksisi seluruh tebal dinding muskulus rektum, sehingga plexus mienterik dapat diperiksa. Terdapatnya ganglion dalam spesimen biopsi menyingkirkan diagnosis penyakit hirschsprung, sebaliknya bila tidak ditemukan sel ganglion membuktikan diagnosis.

Biopsi seluruh tebal dinding rektum mengandung dua lapis muskulus, yaitu lapis muskulus sirkular dan lapis muskulus longitudinal. Karenanya teknik ini ideal untuk mendeteksi sel ganglion auerbach berikut serabut sarafnya. Namun prosedur biopsi ini harus dikerjakan dengan anestesi umum dan terdapat kemungkinan timbul komplikasi perdarahan, infeksi, dan fibrosis perirektal. Walaupun hasilnya mempunyai akurasi tinggi, tetapi prosedur ini dinilai relatif lebih sulit dari biopsi isap karena memerlukan anestesi umum. Biopsi seluruh tebal dinding rektum

dikerjakan bila hasil pemeriksaan klinis, radiologis, dan biopsi isap diragukan.

2. Biopsi Isap

Diagnosis histopatologis anatomi merupakan diagnosis pasti dengan menggunakan pewarnaan hematoksilin eosin, sehingga dapat mengenali aganglionosis usus. Asetilkolin esterase merupakan teknik pewarnaan khusus yang dapat mengenali penyakit hirschsprung secara mudah dan cepat, biasanya dilakukan pada biopsi hisap dan *frozen section*. Pewarnaan asetilkolinesterase sebaiknya digunakan pada pusat pelayanan level III.

Biopsi isap mukosa dan submukosa rektum dengan mempergunakan alat Rubin atau Noblett dapat dikerjakan lebih sederhana, aman, dan dilakukan tanpa anestesi umum. Pada spesimen biopsi dalam parafin dilakukan potongan seri dan pewarnaan hematoksilin dan eosin. Diagnosis ditegakkan bila tidak ditemukan sel ganglion meissner dan ditemukan penebalan serabut saraf dimana dilaporkan bahwa akurasi pemeriksaan ini 100%. Peneliti lain melaporkan pengalaman mereka dengan teknik ini pada 302 pasien berumur kurang dari 1 tahun yang menghasilkan akurasi 100% juga, tidak terdapat positif ataupun negatif semu, dan 69 di antaranya merupakan penyandang penyakit hirschsprung. Pendapat lain menyatakan bahwa pada bayi baru lahir, plexus persarafan rektum masih imatur dan plexus meissner kurang berkembang dibandingkan dengan plexus auerbach; penemuan sel ganglion imatur dalam plexus meissner diartikan menyingkirkan diagnosis penyakit hirschsprung.

3. Teknik Pewarnaan Histokimia Asetilkolinesterase

Pada pasien penyakit hirschsprung terdapat kenaikan aktivitas asetilkolinesterase pada serabut saraf dalam lamina propria dan muskularis mukosa. Penemuan ini paralel dengan tidak ditemukannya sel ganglion dengan pewarnaan Kamovsky dan Roots yang mempermudah terlihatnya penebalan serabut saraf. Pewarnaan untuk asetilkolinesterase dengan teknik yang sama sangat membantu menemukan sel ganglion di submukosa atau di lapisan muskularis, khususnya dalam segmen usus dengan hipoganglionosis, juga dalam menentukan segmen berganglion normal pada waktu pembedahan. Pada 21 (dua puluh satu) pasien

penyakit hirschsprung yang dilaporkan tidak ditemukan hasil negatif semu pada biopsi isap.

4. Pemeriksaan Imunohistokimia

Pewarnaan histokimia asetilkolinesterase pada sediaan potong beku memang membantu penegakan diagnosis, tetapi interpretasinya memerlukan pengalaman, dan perdarahan mukosa yang mungkin terjadi dapat mempersulit pemeriksaan. Pewarnaan imunohistokimia potongan parafin jaringan biopsi isap rektum terhadap enolase spesifik neuron dan protein S100 dengan teknik peroksidase antiperoksidase dapat memudahkan penegakan diagnosis penyakit hirschsprung. Dengan pewarnaan enolase spesifik neuron, sel ganglion imatur dan serabut saraf yang hipertrofik lebih mudah terlihat. Pewarnaan untuk protein S100 menunjukkan sel ganglion berupa daerah negatif yang dikelilingi oleh pewarnaan sitoplasma dan nuklei sel-sel schwann. Secara umum cara imunoperoxidase memudahkan identifikasi sel ganglion imatur pada neonatus.

Pemeriksaan lain yaitu menggunakan pemeriksaan histokimia *calretinin*. *Calretinin* merupakan *calcium binding protein* yang diekspresikan secara primer pada system syaraf pusat dan perifer. Protein ini bekerja pada transport kalsium, dan jika terwarnai (positif) merupakan bukti adanya ganglion syaraf. Pemeriksaan ini sangat akurat menilai ada atau tidaknya sel ganglion dengan beberapa keunggulan diantaranya: dapat dikerjakan pada sediaan paraffin, proses pewarnaan yang sederhana, hanya terdapat dua hasil yaitu positif dan negatif, relatif lebih murah dan disarankan untuk kasus *hirschsprung's disease* yang meragukan.

G. Pemeriksaan Lain-lain

1. Elektromanometri

Di samping pemeriksaan yang telah disebutkan di atas, tersedia pula cara pemeriksaan lain, misalnya pemeriksaan elektromanometri anorektal. Penelitian pertama patofisiologi pasien megakolon dilakukan oleh Swenson pada tahun 1949. Pengukuran dilakukan dengan memasukkan probe manometri dengan kedalaman yang berbeda-beda dalam rektum dan kolon. Kontraksi yang terjadi dalam

segmen aganglionik tidak ada hubungannya dengan kontraksi dalam kolon proksimal yang berganglion normal.

Studi manometri pada penyakit hirschsprung memberikan hasil sebagai berikut:

- a. Dalam segmen dilatasi terdapat hiperaktivitas dengan aktivitas propulsif yang normal
- b. Dalam segmen aganglion tidak terdapat gelombang peristalsis yang terkoordinasi. Motilitas normal digantikan oleh kontraksi yang tidak terkoordinasi dengan intensitas dan kurun waktu yang berbeda-beda
- c. Refleks inhibisi antara rektum dan sfingter anal internal tidak berkembang. Refleks relaksasi sfingter anal internal setelah distensi rektum tidak terjadi, bahkan terdapat kontraksi spastik. Relaksasi spontan tidak pernah terjadi.

Pemeriksaan elektromanometri tersebut membantu diagnosis, dan dikerjakan bila hasil pemeriksaan klinis, radiologis, dan histologis meragukan, misalnya pada kasus yang asimtomatik atau penyakit hirschsprung ultra-short yang menurut beberapa ahli lebih tepat disebut sebagai akalasia rektal (*achalasia rectal*). Namun dalam praktik kasus yang asimtomatik sangat jarang dijumpai, Swenson hanya menemukan 0,6% dari 501 kasus yang ditelitinya.

Laporan *false positive* hasil pemeriksaan manometri berkisar antara 0-62% dan hasil *false negative* antara 0-24%. Peneliti menerangkan bahwa refleks anorektal belum berkembang sempurna pada neonatus premature atau neonatus aterm sebelum usia 12 hari. Banyak peneliti lain melaporkan bahwa manometri anorektal lebih sulit dilakukan pada neonatus karena keterbatasan sensitivitas alat dan sangat diperlukan pengalaman operator yang melakukan.

Pada umumnya dapat ditegakkan berdasarkan pada riwayat sakit, pemeriksaan klinis, dan pemeriksaan radiologis. Bila diagnosis diragukan, selama memungkinkan pasien diobservasi dan dilakukan pemeriksaan radiologis ulang 1-2 bulan kemudian.

2. Pemeriksaan Genetik

Minimal ada 12 gen yang dianggap berperan terhadap terjadinya penyakit hirschsprung yaitu *RET*, *GDNF*, *NRTN*, *SOX10*, *EDNRB*, *EDN3*, *ECE1*, *ZFH1B*, *TCF4*, *PHOX2B*, *KBP1*, dan *L1CAM*. Namun, mutasi pada gen-gen di atas hanya ditemukan pada 21% pasien

penyakit hirschsprung. Sebaliknya, polimorfisme pada intron 1 gen RET (rs2435357) ditemukan pada hampir 80% pasien hirschsprung, sehingga polimorfisme ini dianggap sebagai faktor risiko mayor untuk terjadinya penyakit hirschsprung. Penelitian di Indonesia berhasil mengkonfirmasi bahwa rs2435357 merupakan faktor risiko mayor terjadinya penyakit hirschsprung.

H. Diagnosa Banding

1. Pada Neonatus

a. Atresia Ileum

Pada atresia ileum abdomen mengalami distensi mirip penyakit hirschsprung. Mekonium pada umumnya tidak keluar spontan, karena mekonium terperangkap di dalam ileum di distal atresia dan di kolon. Bila mekonium diusahakan keluar dengan irigasi, mekonium yang keluar jumlahnya sedikit, kering, berbutir-butir dan berwarna hijau muda. Pada pemeriksaan foto polos abdomen terlihat tanda-tanda obstruksi usus letak rendah dan foto enema barium memperlihatkan kolon mikro.

b. Sumbatan mekonium

Mekonium yang terlalu pekat atau lengket di daerah kolon distal dapat mengakibatkan sindrom sumbatan mekonium (*meconium plaque syndrome*). Sindrom ini diduga akibat kekurangan tripsin atau akibat kelainan mobilitas kolon tanpa kelainan sel ganglion.

c. Neonatus dengan sepsis

Neonatus dengan riwayat persalinan lama dengan ketuban pecah dini sering mengalami sepsis. Evakuasi mekonium biasanya tidak terjadi dalam 24-48 jam setelah kelahiran. Pasien menolak minum, kemudian diikuti dengan distensi abdomen lambung. Muntahan semula berupa cairan lambung yang putih kemudian dapat berupa berwarna hijau atau kemerahan akibat perdarahan lambung. Pada pemeriksaan pasien tampak apatis, letargi. Abdomen kembung terbatas di daerah epigastrium atau menyeluruh.

2. Pada anak

a. Obstipasi psikogenik

Gejala dan tanda obstipasi timbul usia dua tahun atau lebih. Pasien biasanya mempunyai masalah kejiwaan, umumnya kurang mendapat perhatian dari orang tua. Pada pasien obstipasi psikogenik bisa sehari-hari tidak buang air besar. Feses akan keluar sedikit-sedikit karena desakan massa feses bagian proksimal dan terjadi pengotoran (*soiling*) celana oleh feses. Keadaan ini disebut sebagai overflow inkontinens. Pada pemeriksaan fisik akan didapatkan abdomen tidak kembung seperti yang didapatkan pada penyakit hirschsprung, dan pada palpasi terdapat fekaloma pada abdomen bagian bawa. Pada pemeriksaan colok dubur terdapat fekaloma, feses teraba seperti tanah liat.

b. Fissura ani

Fissura ani dapat terjadi pada semua umur, pada umumnya usia sekitar 2 tahun. Gejala yang sering timbul adalah didapatkan darah merah segar atau tetesan darah merah segar dari anus dan juga bersamaan dengan nyeri saat defekasi. Pada pemeriksaan anoperineal akan didapatkan robekan longitudinal di distal linea dentata.

Rekomendasi Diagnosis

- a. Diagnosis hirschsprung disease diperoleh dari manifestasi klinik yang khas berupa tanda-tanda obstruksi usus setinggi ileum atau lebih distal (keterlambatan evakuasi mukonium, distensi abdomen, muntah hijau). **Level 2**
- b. Pemeriksaan radiologis meliputi foto polos abdomen dan barium enema (gambaran *Abrupt*, perubahan mendadak; *Cone*, bentuk seperti corong atau kerucut; *Funnel*, bentuk seperti cerobong). **Level 2**
- c. Diagnosis histopatologis anatomi merupakan diagnosis pasti dengan menggunakan pewarnaan hematoxilin eosin, sehingga dapat mengenali aganglionosis usus. Berupa biopsi rektum, frozen section, biopsi seluruh dinding rektum. **Level 1**
- d. Pemeriksaan penunjang lainnya berupa elektromanometri dan pemeriksaan genetik. **Level 1**

I. MANAJEMEN DAN TATA LAKSANA

Tatalaksana penyakit hirschsprung:

1. Dekompresi

Dekompresi dilakukan bila terdapat perut kembung dan muntah berwarna hijau dengan pemasangan pipa orogaster/nasogaster dan pipa rektum serta dilakukan irigasi feces dengan menggunakan NaCl 0.9% 10-20 cc/kgBB, bila irigasi efektif dapat dilanjutkan sampai cairan yang keluar relatif bersih.

2. Perbaikan keadaan umum

a. Resusitasi cairan dan koreksi elektrolit

Resusitasi cairan melalui melalui rehidrasi dilakukan dengan menggunakan cairan isotonik. Koreksi terhadap gangguan elektrolit diberikan setelah dipastikan fungsi ginjal baik.

b. Antibiotik spektrum luas untuk mencegah sepsis.

Pemberian antibiotik profilaksis untuk mencegah episode berulang penyakit hirschsprung tidak terbukti mempunyai dampak yang baik dan dapat meningkatkan risiko terjadinya resistensi. Antibiotik digunakan untuk menekan *overgrowth* dan translokasi bakteri-bakteri di usus ke pembuluh darah melalui dinding usus. Adanya demam dan leukositosis dapat menjadi dasar untuk memulai pemberian antibiotik. Pasien dengan Penyakit hirschsprung berat yang dihubungkan dengan enterokolitis atau HAEC dan sepsis ini membutuhkan penanganan di unit perawatan intensif untuk mengontrol kondisi hemodinamik, perlu mendapat antibiotik spektrum luas yang dimulai dengan ampicilin, gentamisin dan metronidazole.

c. Rehabilitasi nutrisi

Setelah dekompresi berhasil pasien tidak perlu dipuasakan dan dapat segera mendapat diet per oral sesuai dengan umur pasien

3. Tindakan Bedah

Pada dasarnya penyembuhan penyakit hirschsprung hanya dapat dicapai dengan pembedahan (rekomendasi A), berupa pengangkatan segmen usus aganglion, diikuti dengan pengembalian kontinuitas usus. Terapi medis hanya dilakukan untuk persiapan bedah. Prosedur bedah pada penyakit hirschsprung merupakan bedah sementara dan bedah definitif. Sejak ditemukannya protokol awal oleh Swenson pada tahun 1948 mulai berkembang teknik

pendekatan operasi terbaru seperti Soave, Duhamel dan lain-lain. Prosedur operasi 1 tahap memungkinkan jika diagnosis dapat ditegakkan lebih awal sebelum terjadi dilatasi kolon pada *hirschsprung's disease short segment*, sedangkan untuk penyakit *hirschsprung long segment* dan total kolon aganglionosis sebaiknya dilakukan dalam 2 tahap.

a. Tindakan Bedah Sementara (pembuatan stoma)

Tindakan bedah sementara dapat merupakan tindakan emergensi atau elektif. Tindakan emergensi diperlukan bila dekompresi rektum tidak berhasil. Sedangkan tindakan bedah sementara elektif dilakukan bila tindakan dekomprei berhasil untuk persiapan operasi definitif.

b. Tindakan Bedah Definitif

Tindakan bedah definitif dapat dikerjakan dengan atau tanpa melalui tindakan bedah sementara. Tindakan bedah definitif yang dikerjakan tanpa bedah sementara dilakukan pada penderita yang berhasil didekompresi dengan menggunakan pipa rektum dengan penilaian kaliber kolon normal. Irigasi rektum reguler selama waktu tertentu dapat mengembalikan kaliber kolon yang distensi dan hipertrofi ke kaliber yang normal sehingga dapat menghindari tindakan pembuatan stoma dan pasien mempunyai kesempatan mendapatkan operasi satu tahap.

Prosedur operasi saat ini yang dilakukan dapat berupa operasi terbuka atau operasi dengan bantuan laparaskopi.

1) Prosedur Swenson

Operasi yang dilakukan adalah tarik terobos (*pull-through*) rektosigmoidektomi dengan preservasi spinkter ani. Dengan meninggalkan 2-3 cm rektum distal dari *linea dentata*. Swenson memperbaiki kembali metode operasinya (tahun 1964) dengan melakukan spinkterektomi posterior, dengan hanya menyisakan 2 cm rektum bagian anterior dan 0,5-1 cm rektum posterior.

2) Prosedur Duhamel

Prosedur ini diperkenalkan Duhamel tahun 1956 untuk mengatasi kesulitan diseksi pelvik pada prosedur Swenson. Prinsip dasar prosedur ini adalah menarik kolon proksimal

yang ganglionik ke arah anal melalui bagian posterior rektum yang aganglionik, menyatukan dinding posterior rektum yang aganglionik dengan dinding anterior kolon proksimal yang ganglionik sehingga membentuk rongga baru dengan *anastomose end to side*.

3) Prosedur Reihbein

Prosedur ini tidak lain berupa *deep anterior resection* yang diekstensi ke distal sampai dengan pengangkatan sebagian besar rektum kemudian dilakukan anastomose *end to end* antara usus aganglionik dengan rektum pada level otot levator ani (2-3 cm di atas anal verge), menggunakan jahitan 1 (satu) lapis yang dikerjakan intraabdominal ekstrapéritoneal. Paska operasi, sangat penting melakukan businasi secara rutin guna mencegah stenosis.

4) Prosedur Soave

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

5) *Transanal endorectal pull-through*

Prosedur ini mulai diperkenalkan pada tahun 1998 oleh De La Torre-Mondragon, Ortega-Salgado, dan Langer. Prosedur ini yang saat ini banyak disenangi karena menurunkan morbiditas, tanpa kolostomi, tanpa membuka perut, dan invasif minimal. Pada teknik ini pasien dalam posisi litotomi kemudian dilakukan mukosektomi distal rektum melalui anus sampai pada segmen yang normal kemudian dianastomosis ke anus. Kekurangan prosedur ini tidak bisa dilakukan pada kasus yang enterocolitis berulang dan segmen panjang. Pada pasien-pasien segmen panjang hirschsprung, tindakan ini dilakukan dengan bantuan laparoskopi.

6) Tindakan definitif pada hirschsprung yang total aganglionik

Pada kasus hirschsprung yang total aganglionik, tindakan operasi definitif adalah modifikasi dari teknik-teknik di atas. Antara lain *Martin's procedure*, dan *Kimura's procedure*. Studi menunjukkan bahwa reseksi kolon total

dapat menyebabkan penurunan fungsi liver dan mengharuskan dilakukannya transplantasi hati.

7) *Laparoscopic assisted pull through*

Pertama kali dilaporkan oleh Georgeson pada tahun 1995. Prosedur dilakukan dengan memasukkan kamera 4-5 mm sudut 30° pada kuadran kanan atas abdomen tepat dibawah batas hepar. Setelah dilakukan pengangkatan segmen aganglionik kolon dan rektum prosedur dilanjutkan dengan diseksi transanal mukosa rektum dengan cara yang sama seperti metode *Transanal Endo Rectal Pull Through* (TERPT). Keuntungan utama dari pendekatan laparoscopic adalah memungkinkan untuk melakukan biopsi seromuskular sebagai penanda kolon dengan ganglion yang normal. Teknik ini juga memudahkan diseksi distal aganglionik kolon dan rektum dengan visualisasi secara langsung.

Rekomendasi Manajemen dan Penatalaksanaan

- a. Komunikasi, Informasi, dan Edukasi pada keluarga pasien. **Level 1**
- b. Dekompresi dengan pemasangan pipa orogaster dan pipa rektum. **Level 1**
- c. Resusitasi cairan dan koreksi elektrolit. **Level 1**
- d. Antibiotik spektrum luas untuk mencegah sepsis. **Level 1**
- e. Rehabilitasi Nutrisi. **Level 1**
- f. Tindakan bedah non definitif (pembuatan stoma). **Level 1**
- g. Tindakan bedah definitif pull-through (Prosedur Swenson, Duhamel, Raihbein, Soave, TEPT, Prosedur Martin dan Kimura, Prosedur *Laparoscopic Assisted Pull-through*) tidak ada tehnik yang lebih superior dibanding yang lain tergantung kasus dan kondisi pasien. **Level 1**

4. Komplikasi

Komplikasi penyakit hirschsprung dibedakan atas komplikasi praoperatif dan pasca operatif. Pada pra operatif sering terjadi perburukan karena *HAEC (Hirschsprung Associated Entero colitis)*. HAEC merupakan kondisi dimana terjadi inflamasi pada usus yang ditandai secara klinis dengan adanya demam, distensi abdomen, diare dan sepsis. Saat ini HAEC merupakan penyebab morbiditas

tertinggi dan bertanggung jawab atas 50% mortalitas terkait HD. Secara garis besar, komplikasi yang timbul akibat tindakan bedah yang dilakukan dapat digolongkan atas: kebocoran *anastomose*, *stenosis*, enterokolitis dan gangguan fungsi sfingter.

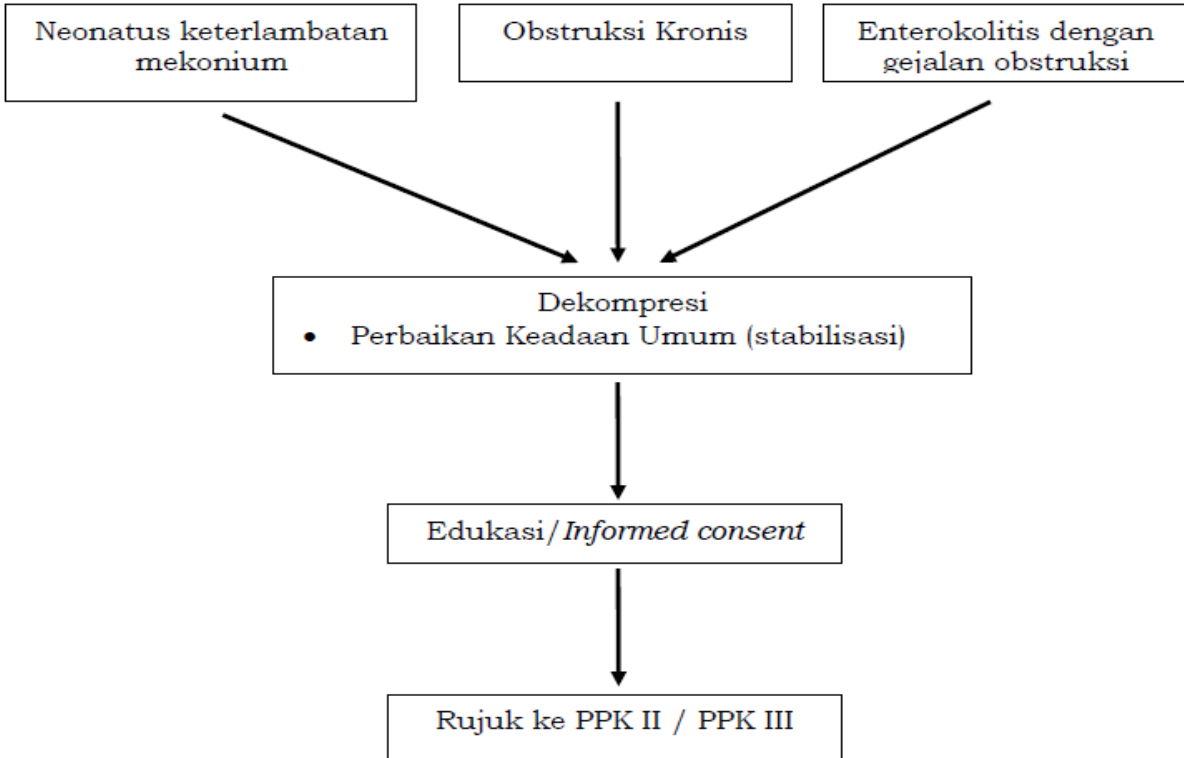
Penelitian menunjukkan bahwa diagnosis dan pengobatan dini dapat memperkecil komplikasi yang timbul dan mempersingkat lama pasien dirawat di rumah sakit.

Studi kasus lain menunjukkan adanya komplikasi berupa perforasi usus yang disebabkan oleh HD meskipun angka kejadiannya cukup jarang dan khususnya pada HD long segment. Mekanisme perforasi sampai saat ini masih belum dapat dijelaskan.

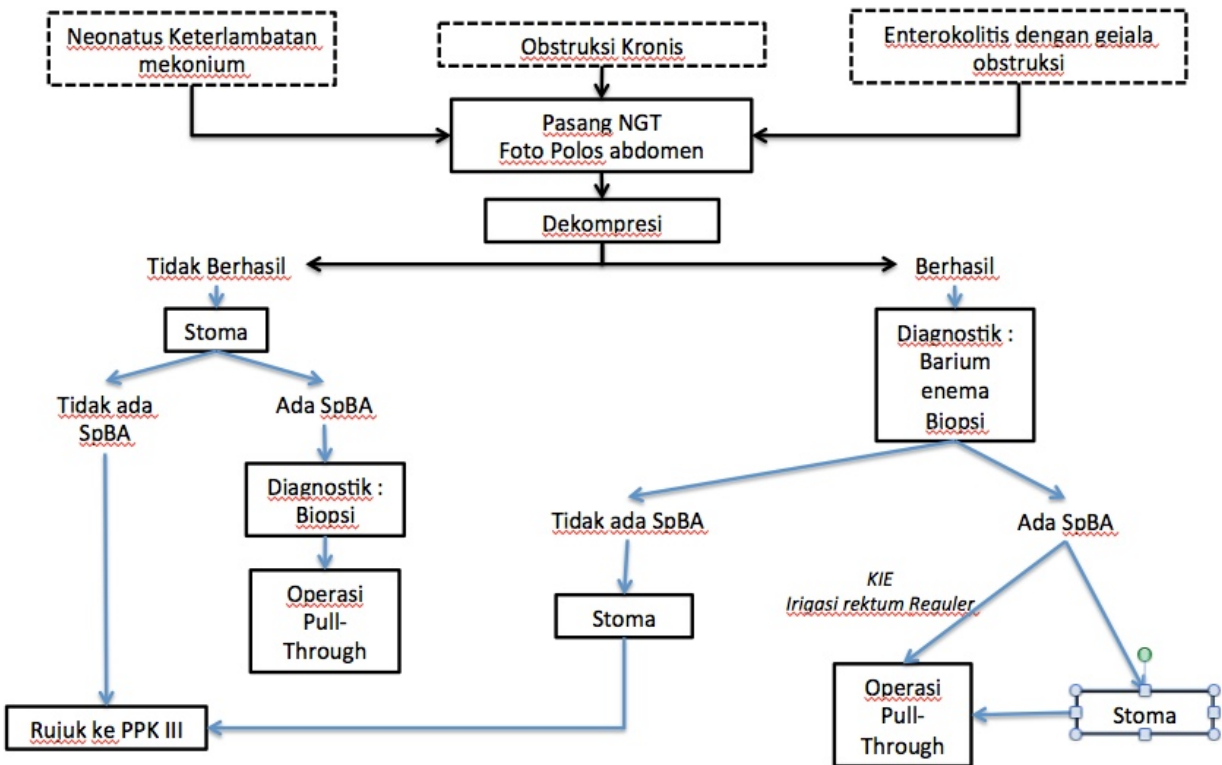
5. Komunikasi, informasi dan Edukasi

Informasi setiap tatalaksana yang dilakukan pada penyakit Hirschsprung mulai dari tatalaksana awal sampai dengan tatalaksana operasi definitif hendaknya memuat standar dalam informed consent. Informasi tersebut dikomunikasikan dan diedukasikan pada keluarga, orang tua pasien atau pembuat keputusan yang bertanggung jawab. Informed consent mengandung informasi diagnosis, dasar diagnosis, rencana tindakan, tujuan/manfaat tindakan, tata cara tindakan, alat untuk tindakan, kemungkinan komplikasi, alternatif tindakan bedah dan non bedah yang tersedia, resiko bila tidak diambil tindakan dan prognosis.

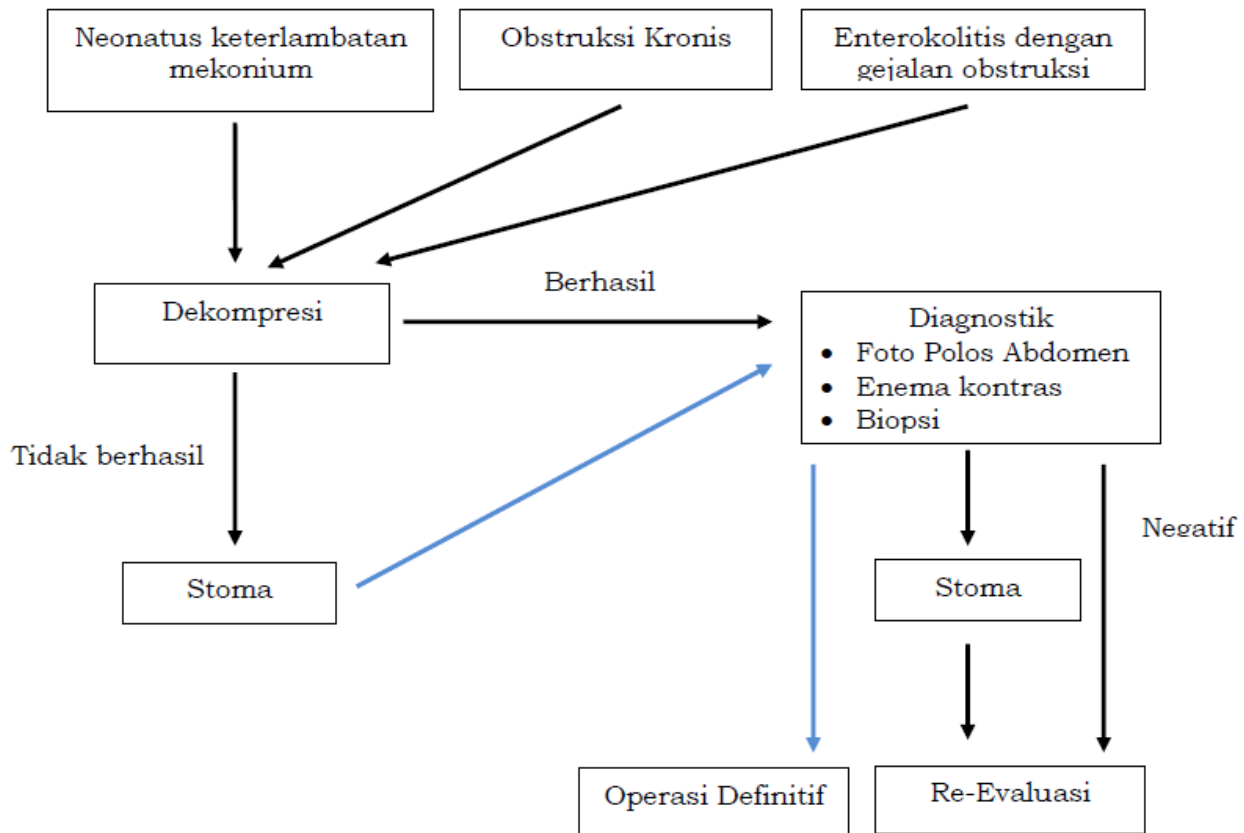
Algoritma neonatus dengan perlambatan pengeluaran mekonium pada PPK I



Algoritma neonatus dengan perlambatan pengeluaran mekonium pada PPPK II



Algoritma neonatus dengan perlambatan pengeluaran mekonium pada PK III



Kepustakaan

Amiel, J., Sproat-Emison, E., Garcia-barcelo, M., Lantieri, F., Burzynski G.,Borrego, S., et al.2008. Hirschsprung disease, associated syndromes and genetics: a review, *Journal of Medical Genetics*, 45(1):1-14.

Anonim, 2011. Standar Akreditasi Rumah Sakit JCI.

Askarpour, S., Samimi, K, 2008. Epidemiologic and clinical specifications of patients with Hirschsprung 's disease in Khouzestan province Iran. *Journal of Surgery Pakistan (International)*, 13 (2).

Barlas, M., 2006, A new instrument for rectal suction biopsy in the diagnosisOfHirschsprung's disease: Triple rectal suction biopsy. *Journal of Indian Association of Pediatric Surgeons*, 11(4):253-254.

Belfort Mandy B. Et al, 2013, Preterm infant linear growth and adiposity gain: trade-offa for later weight status and intelligence quotient.

Buie T., et al, 2010, Recommendations for evaluation and treatment of common gastrointestinal problems in children ASDs.

- Chakravarti A, Lyonnet S, 2001. Hirschsprung Disease, In: Scriver CR, Beaudet AL, Valle D, Sly WS, Childs B, Kinzler K, Vogelstein B (eds). *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease* (8th edition). New York, McGraw-Hill, p6231–6255.
- Chen, S.C., Yen, Z.S., Lee, C.C., Liu, Y.P., Chen, W.J., Lai, H.S., *et al.* 2005. Nonsurgical management of partial adhesive small-bowel obstruction with oral therapy: a randomized controlled trial. *Canadian Medical Association Journal*, 173(10):1165-1169.
- Chirdan L. B. and Uba A. F., 2006, Hirschsprung's disease presenting in the neonatal period in jos, nigeria.
- de Lorijn, F., Kremer, L.C., Reitsma, J.B., Benninga, M.A. 2006. Diagnostic tests in Hirschsprung disease: a systematic review. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 42(5):496-505.
- Devos, A.S., Blickman , J.G., 2008, *Radiological Imaging of the Digestive Tract in Infants and Children*, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg.p204-207.
- DiMaggio, C., Sun, L.S., Ing, C., Li, G.2012. Pediatric Anesthesia and Neurodevelopmental Impairments: A Bayesian Meta-Analysis. *Journal of Neurosurgical Anesthesiology*, 24(4): 376–381.
- Dimmit R.A., Moss R.L.,2000,Mekonium disease in infants with very low birth weight. *Seminars in Pediatric Surgery*, 9(2):79-83.
- Emison ES, Garcia-Barcelo M, Grice EA, *et al.*, 2010, Differential contributions of rare and common, coding and noncoding Ret mutations to multifactorial Hirschsprung disease liability. *American Journal of Human Genetics*, 87:60-74.
- Faigel, D.O., 2002.A clinical approach to constipation. *Clinical Cornerstone*,4(4):11-21.
- Fonkalsrud,Zinner, M.J.,Swartz, S.I.,Ellis, H.,1997. Hirschsprung Disease, In: *Mangot's Abdominal Operation*. 10th ed. New York: Prentice-Hall.Inc;p.2097-105.
- Frykman, PK and Short, SS. 2013 Hirschsprung-Associated Enterocolitis: Prevention and Therapy.*Seminars in Pediatric Surgery*, 21(4):328-35.
- Gozyaydin N. Et al, 2005, Intestinal perforation in hirschsprung's disease: a report of three cases.

- Gunadi, Kapoor, A., Ling, A.Y., Rochadi, Makhmudi, A., Herini, E.S., *et al.* 2014, Effects of RET and NRG1 polymorphisms in Indonesian patients with Hirschsprung disease. *Journal of Pediatric Surgery* (in-press).
- Gunnarsdottir A., Wester T., 2011, Modern treatment of hirschsprung's disease.
- Haricharan, RN Keith E., Georgeson, KE. 2008, Hirschsprung disease. *Seminars in Pediatric Surgery*, 17:266-275.
- Hidayat, M., Nurmantu, F., Bahar, B., 2009. Anorectal function of Hirschsprung 's patients after definitive surgery, Department of Pediatric Surgery, Medical Faculty, Hasanuddin University.
- Irawan, B., 2003. Pengamatan fungsional anorektal pada penderita penyakit Hirschsprung pasca operasi pull-Through, Bagian Ilmu Bedah Fakultas kedokteran Universitas Sumatera Utara.
- Ito, Y., Donahoe, P., Hardy, H.W., 1977, Maturation of the rectoanal response in premature and perinatal infants, *Journal of Pediatric Surgery*, 12(3):477-482.
- Izadi, M., Mansour-Ghanaei, F., Jafarshad, R., Joukar, F., Bagherzadeh, A.H., Tareh, F. 2007. Clinical manifestations of Hirschsprung's disease: A 6-year course review on admitted patients in Guilan, north Province of Iran. *Iranian Cardiovascular Research Journal*, 1(1):25-31.
- Jackson, P.G., and Raiji, M.T. 2011. Evaluation and Management of Intestinal Obstruction. *American Family Physician*, 83(2):159-165.
- Kannaiyan L, Madabhushi S, Malleboyina R, dkk. 2013, Calretinin immunohistochemistry : a new cost-effective and easy method for diagnosis of Hirschsprung's disease. *Journal of Indian Association of Pediatric Surgeons*. 18(2):66-68
- Kartono., D, 2010, Penyakit Hirschsprung, Jakarta: CV Sagung Seto.
- Keckler, S.J., St Peter, S.D., Spilde, T.L., Tsao, K., Ostlie, D.J., Holcomb, G.W. 3rd, 2008, Current significance of mekonium plug syndrome. *Journal of Pediatric Surgery*, 43(5):896-898.
- Kessmann, J., 2006. Hirshcsprung's disease: Diagnosis and management, *American Family Physician*, 74(8):1319-1322.
- Klein, M.D., Coran, A.G., Wesley, J.R., Drongowski, R.A., 1984, Hirschsprung disease in the new-born, *Journal of Pediatric Surgery*, 19(4):370-374.

- Kleinhaus, S., Boley, S.J., Sheran, M., Sieber, W.K. 1979, Hirschsprung 's disease: A Survey of the members of the Surgical Section of the American Academy of Pediatrics. *Journal of Pediatric Surgery*, 14(5):588-597.
- Lee, C.C., Lien, R., Chiang, M.C., Yang, P.H., Chu, S.M., Fu, J.H., *et al.* 2012. Clinical Impacts of Delayed Diagnosis of Hirschsprung Disease in Newborn Infants. *Pediatrics and Neonatology*, 53(2):133-137.
- Lee, S., 2009, Hirschsprung disease, pediatric surgery, department of surgery, Kaiser permanente, Los Angeles medical center. <http://emedicine.medscape.com/article/178493>, Accessed: May 2014.
- More, K, Rao, S., McMichael, J., Minutillo, C. 2014 Growth and Developmental Outcomes of Infants with Hirschsprung Disease Presenting in the Neonatal Period: A Retrospective Study. *Journal of Pediatrics*, 165(1):73-77.
- Mosley JG, Shoaib A., 2000, Operative versus conservative management of adhesional intestinal obstruction.
- Mowat D. R. Et al, 1998, Hirschsprung disease, microcephaly, mental retardation, and characteristic facial features: delineation of a new syndrome and identification of a locus at chromosome 2q22-q23.
- Müller-Lissner SA1, Kamm MA, Scarpignato C, Wald A., 2005, Myths and Misconceptions about Chronic Constipation. *American Journal of Gastroenterology*, 100(1):232-42.
- Murthi GV, Raine PA (2003) Preoperative enterocolitis is associated with poorer long-term bowel function after Soave-Boley endorectal pull-through for Hirschsprung's disease. *J Pediatric Surg* 2003 38:69-72.
- Neville, H.L., 2014, Pediatric Hirschsprung Disease. <http://emedicine.medscape.com/article/929733-overview> Accessed: July 3, 2014.
- O'Donovan A. N. Et al, 1996, Diagnosis of hirschsprung's disease.
- Osifo, O.D., Okolo, J.C., 2009, Neonatal intestinal obstruction in Benin, Nigeria. *African Journal of Paediatric Surgery*, 6(2):98-101.
- Prato A. P. Et al, 2013, A prospective observational study of associated anomalies in hirschsprung's disease.
- Parisi, M.A., 2002, Hirschsprung Disease Overview. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Bird TD, Dolan CR, Fong CT, Smith RJH, Stephens K, editors. *GeneReviews* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington. Accessed: July 3, 2014.

- Puri, P., Höllwarth, M.E, 2006, Pediatric Surgery, Springer-Verlag Berlin Heidelberg.p275-288.
- Puri, P., and Shinkai, T., 2004, Pathogenesis of Hirschsprung's disease and its variants: recent progress.Seminars in Pediatric Surgery, 13(1):18-24.
- Reyna, T.M. 1994. Familial Hirschsprung's disease: study of a Texas cohort.Pediatrics, 94(3):347-349.
- Robert, M., Arensman, Daniel, A., 2000, Pediatric Surgery.Northwestern University Chicago, Illinois, U.S.A.
- Rochadi.2012. Outcome comparison among posterior sagittal neurectomy for Hirschsprung's disease and endorectal pull-through.PhD (dissertation). Yogyakarta: Universitas Gadjah Mada.
- Ryan ET, Ecker JL, Christakis NA, Folkman J., 1992, Hirschsprung's disease: Associated abnormalities and demography. Journal of Pediatric Surgery, 27(1):76-81.
- Sagar PM1, MacFie J, Sedman P, May J, Mancey-Jones B, Johnstone D. 1995. Intestinal obstruction promotes gut translocation of bacteria. Diseases of the Colon and Rectum, 38(6):640-644.
- S. B. Williams, J. Greenspon, H. A. Young, B. A. Orkin, 2005, Small bowel obstruction: conservative vs. Surgical management.
- Sauvat, F., 2007, Diagnosis of Constipation in Children, Vol: 65(2):63-71
- Sharif K1, Beath SV, Kelly DA, McKiernan P, van Mourik I, Mirza D,*et al.*, 2003, New Perspective for the Management of Near-Total or Total Intestinal Aganglionosis in Infants.Journal of Pediatric Surgery, 38(1):25-28.
- Srivastava P., Upadhyaya V., Gangopadhyaya A., Hasan Z., Upadhyaya A., Kumar V., 2013, Comparison of two techniques for single-stage treatment of hirschsprung disease in neonates.
- Swenson, O.,2002, Hirschsprung's Disease: A Review. Pediatrics, 109(5):914-918.
- Taha MOA, Mohamed OA, Abdala AAE, 2014, Hirschsprung disease: Factor Affecting the outcome at the National Ribat University Hospital, Khartoum, Sudan 2007-2011. Sudan JMS, 9(1):27-30.
- Teitelbaum DH, Cilley RE, Sherman NJ, Bliss D, Uitvlugt ND, Renaud EJ,*et al.* 2000. A decade experience withthe primary pull-through for Hirschsprung disease in the newborn period: A multi-center analysis of outcomes. Annals of Surgery, 232(3):372-380.

- Teitelbaum, D.H., Qualman, S.J., Caniano, D.A. 1988. Hirschsprung's disease Identification of risk factor for enterocolitis. *Annals of Surgery*, 207(3):240-244.
- Thapar, N., 2009, New frontiers in the treatment of Hirschsprung disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 48 Suppl 2:S92-4.
- Tobias N, Mason D, Lutkenhoff M, Stoops M, Ferguson D., 2008 Management Principles of Organic Causes of Childhood Constipation. *Journal of Pediatric Health Care*, 22(1):12-23.
- Tran VQ, Lam KT, Truong DQ, dkk. 2016, Diagnostic value of rectal suction biopsies using calretinin immunohistochemical staining in Hirschsprung's disease. 51:2005-2009
- Vijay K, Anindya C, Bhanu P, Mohan M, Rao PL.2005, Adhesive Small Bowel Obstruction (ASBO) in Children–Role of Conservative Management. *Medical Journal of Malaysia*, 60(1):81-84.
- Wartiovaara, K., Salo, M., Sariola, H., 1998, Hirschsprung 's disease genes and the development of the enteric nervous system. *AnnMed* 30:66-74.
- Yadav L, Kini U, Das K, Mohanty S, Puttegowda D. 2014, Calretinin immunohistochemistry versus improvised rapid acetylcholinesterase histochemistry in the evaluation of colorectal biopsies for Hirschsprung's Disease. *Indian Journal of Pathology and Microbiology*, 57(3):369-375
- Ziad F, Katchy KC, Al Ramadan S, Alexander S, Kumar S., 2006, Clinicopathological features in 102 cases of Hirschsprung disease, *Annals of Saudi Medicine*, 26(3):200-204.

MENTERI KESEHATAN
REPUBLIK INDONESIA,

ttd

NILA FARID MOELOEK