

Penyakit *Hirschsprung* pada Neonatus di Rumah Sakit Abdul Moeloek Bandar Lampung Tahun 2023 : Sebuah Laporan Kasus

Leni Ervina¹ Afta Nariswari², Fajrian Noor Kusnadi², Fifi Nurliza Aini Tibar²,
Novi Jayanti Sukarno Putri²

¹Bagian Perinatologi Fakultas Kedokteran Universitas Lampung/Rumah Sakit Umum Daerah Abdul Moeloek

²Fakultas Kedokteran Universitas Lampung

Abstrak

Latar Belakang : Penyakit *Hirschsprung* adalah kelainan perkembangan yang ditandai dengan tidak adanya sel ganglion enterik (aganglionosis) pada bagian plexus submukosa (*Meissner*) dan myenterik (*Auerbach*) di rektum terminal yang memanjang dalam jarak yang bervariasi dari distal ke proksimal. Hal ini disebabkan oleh migrasi yang rusak atau destruksi sel prekursor sistem saraf enterik yang berasal dari *neural crest*, yang berada di bawah kendali gen RET dan ligananya. Insiden penyakit *Hirschsprung* di Indonesia berkisar 1 di antara 5.000 kelahiran. Laporan kasus ini dibuat untuk mendapatkan gambaran tentang penyakit *Hirschsprung* terutama faktor risiko genetik.

Ringkasan Kasus : Seorang bayi laki-laki berusia 2 hari datang dengan keluhan belum BAB sejak lahir disertai dengan perut kembung, dan muntah kehijauan. Pada riwayat keluarga, kedua kakak laki-laki pasien sebelumnya terdiagnosis penyakit *Hirschsprung*. Pemeriksaan fisik didapatkan abdomen pasien tampak distensi, auskultasi didapatkan peristaltik usus meningkat, palpasi abdomen supel, dan perkusi hipertimpani. Pada pemeriksaan colok dubur didapatkan sphincter ani menjepit kuat, mukosa licin, dan ampula rekti menyempit.

Kesimpulan : Bayi laki-laki berusia 2 hari datang dengan keluhan belum BAB sejak lahir disertai dengan perut kembung, dan muntah kehijauan. Pada riwayat keluarga, kedua kakak laki-laki pasien sebelumnya terdiagnosis penyakit *Hirschsprung*. Penyakit *Hirschsprung* menunjukkan heritabilitas yang tinggi dan potensi berulang dalam keluarga yang besar terutama pada saudara kandung. Kejadian penyakit ini lebih banyak terjadi pada bayi laki-laki dibandingkan dengan perempuan (3:1) sehingga pada laporan kasus ini didapatkan kesimpulan bahwa faktor genetik dan jenis kelamin dapat meningkatkan risiko terjadinya penyakit *Hirschsprung*.

Kata Kunci : Penyakit *Hirschsprung*, Neonatus

Hirschsprung Disease in Neonatal at Abdul Moeloek Hospital Bandar Lampung in 2023 : A Case Report

Abstract

Background : Hirschsprung disease is a developmental disorder characterized by the absence of enteric ganglion cells in the submucosal (*Meissner*) and myenteric (*Auerbach*) plexuses in the terminal rectum that extend for varying distances from distal to proximal. It is caused by defective migration or destruction of precursor cells of the enteric nervous system originating from the neural crest, which are under the control of RET genes and their ligands. The incidence of Hirschsprung disease in Indonesia ranges from 1 in 5,000 births. This case report was created to get an overview of Hirschsprung disease, especially genetic risk factors.

Case Summary : A 2-day-old male baby came with complaints of not having defecation since birth accompanied by bloating and greenish vomiting. In family history, the patient's two older siblings were previously diagnosed with Hirschsprung disease. Physical examination found the patient's abdomen looked distended, auscultation found increased intestinal peristalsis, tender abdominal palpation, and hypertympanic percussion. On rectal toucher examination, the anal sphincter was tight, the mucosa was smooth, and the rectal ampulla was narrowed.

Conclusion : A 2-day-old male baby comes with complaints of not having defecation since birth, accompanied by bloating and greenish vomiting. In family history, the patient's two male older siblings were previously diagnosed with Hirschsprung disease. Hirschsprung disease exhibits high heritability and the potential for recurrence in large families, especially in siblings. The incidence of this disease is more common in male infants than female infants (3: 1) so that in this case report it is concluded that genetic factors and gender can increase the risk of Hirschsprung disease.

Keywords : Hirschsprung disease, Newborn

Korespondensi: dr. Leni Ervina, Sp.A (K). Fakultas Kedokteran; Jl. Soemantri Brojonegoro No 1 Bandar Lampung; Hp 081369777711; email: ervinaleni@yahoo.co.id

Pendahuluan

Penyakit *Hirschsprung* adalah kelainan perkembangan yang ditandai dengan tidak adanya sel ganglion enterik (aganglionosis) pada bagian pleksus submukosa (*Meissner*) dan myenterik (*Auerbach*) di rektum terminal yang memanjang dalam jarak yang bervariasi dari distal ke proksimal. Hal ini disebabkan oleh migrasi yang rusak atau destruksi sel prekursor sistem saraf enterik yang berasal dari *neural crest*, yang berada di bawah kendali gen RET dan ligannya.¹ Penyakit ini terjadi pada sekitar 1 dari 5000 bayi lahir hidup. Ada beberapa faktor risiko yang dapat mendukung terjadinya penyakit *Hirschsprung*, seperti kelainan kromosom, jenis kelamin, dan genetik yang diturunkan.²

Penyakit ini termasuk dalam kelainan bawaan yang menimbulkan gejala pada periode neonatal.³ Sel ganglion pada pleksus *Auerbach* dan *Meissner* berfungsi dalam gerakan peristaltik intestinal. Oleh karena itu, tidak adanya sel ini akan menimbulkan gejala obstruksi fungsional pada tingkat intestinal yang aganglionik. Kasus aganglionik paling banyak melibatkan kolon sigmoid dan rektum.⁴

Gejala penyakit *Hirschsprung* berkaitan dengan obstruksi usus yang akan menyebabkan hipertrofi dan dilatasi pada usus yang lebih proksimal.⁵ Gejala klinis penyakit *Hirschsprung* biasanya mulai pada saat lahir. Sembilan puluh sembilan persen bayi lahir cukup bulan mengeluarkan mekonium dalam waktu 48 jam setelah lahir. Penyakit *Hirschsprung* harus dicurigai apabila seorang bayi cukup bulan (penyakit ini tidak biasa terjadi pada bayi kurang bulan) yang terlambat mengeluarkan tinja.⁶ Terlambatnya pengeluaran mekonium merupakan tanda yang signifikan. Distensi abdomen dan muntah hijau merupakan gejala penting lainnya. Pada kasus dengan enterokolitis dapat timbul gejala berupa diare, distensi abdomen, feses berbau busuk dan disertai demam.⁷

Penyakit *Hirschsprung* merupakan kondisi kegawatdaruratan yang membutuhkan penanganan segera. Apabila penanganan tidak dilakukan secara optimal, mortalitas akibat penyakit ini sebesar 80% dan diturunkan 2,5% apabila dilakukan tindakan bedah.⁵

Laporan kasus ini dibuat untuk mendapatkan gambaran tentang penyakit

Hirschsprung terutama faktor risiko genetik.

Kasus

Anak laki-laki berusia 2 hari datang ke UGD RSUD Abdul Moeloek dengan keluhan tidak bisa buang air besar (BAB) sejak lahir disertai dengan perut kembung, riwayat muntah kehijauan setelah mencoba minum, buang air kecil (BAK) kesan normal.

Pada riwayat kehamilan, ibu pasien rutin melakukan pemeriksaan ANC dan USG dengan dokter serta ibu pasien tidak pernah mengkonsumsi obat-obatan, dan herbal selain yang diberikan oleh dokter. Riwayat persalinan, bayi lahir pada tanggal 9 April 2023 secara *sectio caesarea*, cukup bulan dengan berat badan 2500 gram dan panjang badan 45 cm. Riwayat imunisasi telah mendapatkan imunisasi vitamin K. Pada riwayat keluarga kedua kakak laki-laki pasien memiliki riwayat penyakit *Hirschsprung* yang sama seperti pasien.

Pada pemeriksaan fisik status generalis ditemukan, keadaan umum tampak lemah, kesadaran compos mentis, berat badan 2500 gram, panjang badan 45 cm. Tanda – tanda vital, Nadi 123x/menit, Respirasi 45x/menit, SpO2 99% *room air*, Suhu 37,3 derajat celcius. Pada pemeriksaan kepala normocephal, persebaran rambut merata, mata konjungtiva anemis (-/-), sklera ikterik (-/-), refleks cahaya (+/+), refleks kornea (+/+), pupil isokor, cekung (-/-). Pada pemeriksaan hidung tidak didapatkan kelainan, bibir tidak sianosis. Pada telinga tidak didapatkan kelainan. Pada pemeriksaan toraks dan jantung dalam batas normal. Pada pemeriksaan abdomen didapatkan inspeksi perut tampak distensi, tidak ada bekas luka. Pada auskultasi didapatkan didapatkan peristaltik usus kesan meningkat, dan supel pada palpasi abdomen pasien. Pada perkusi didapatkan hipertimpani. Pada pemeriksaan colok dubur didapatkan sphincter ani menjepit kuat, mukosa licin, ampula rekti menyempit, dan saat jari dilepaskan tidak terdapat feses (-), darah (-), dan lendir (-).



Gambar 1. Pemeriksaan dengan *colon in loop* posisi A-P



Gambar 2. Pemeriksaan dengan *colon in loop* posisi lateral

Pemeriksaan laboratorium didapatkan: hemoglobin 17,7 g/dL, hematokrit 48%, eritrosit 5,4 juta/uL, leukosit 16.040/uL, trombosit 274.000/uL. Pada pemeriksaan radiologi dengan menggunakan *colon in loop*, dimana memasukkan kontras melalui kateter *folley* dari anus, tampak kontras mengisi rektum dan kolon sigmoid sampai flexura hepatica. Ukuran rektum lebih besar dibandingkan kolon sigmoid dengan rektosigmoid indeks > 1 . Diameter kolon sigmoid, kolon desenden, kolon transversum serta sebagian kolon asenden tampak mengecil. Pada hasil pemeriksaan didapatkan

kesan ke dalam rektum melalui kateter. Hasil dari *colon in loop* didapatkan gambaran mikrokolon ec suspek penyakit *Hirschsprung*.

Pasien direncanakan dilakukan tindakan bedah yaitu kolostomi pada tanggal 15 April 2023 di Ruang Operasi Bedah Elektif RSUD Abdul Moeloek Bandar Lampung.

Pembahasan

Pada kasus ini, pasien neonatus laki-laki berusia 2 hari datang ke IGD RSUD Abdul Moeloek Bandar Lampung dengan keluhan tidak bisa BAB sejak lahir disertai dengan perut kembung, dan riwayat muntah kehijauan setelah mencoba minum, BAK kesan normal. Pasien sempat dirawat di RSUD H namun keluhan yang dialami tidak membaik dan kemudian dirujuk.

Pada riwayat kehamilan, ibu pasien rutin melakukan pemeriksaan ANC dan USG dengan dokter serta ibu pasien tidak pernah mengonsumsi obat-obatan, dan herbal selain yang diberikan oleh dokter. Riwayat persalinan, bayi lahir pada tanggal 9 April 2023 secara *sectio caesarea*, cukup bulan dengan berat badan 2500 gram dan panjang badan 45 cm. Riwayat pengeluaran mekonium tidak ada. Riwayat imunisasi telah mendapatkan imunisasi vitamin K. Pada riwayat keluarga kedua kakak pasien memiliki riwayat penyakit *Hirschsprung* yang sama seperti pasien. Pasien didiagnosis dengan penyakit *Hirschsprung* berdasarkan gejala yang subjektif seperti BAB tidak keluar sejak lahir, perut kembung, dan muntah kehijauan. Kemudian dari hasil pemeriksaan fisik didapatkan abdomen pasien tampak distensi, auskultasi didapatkan peristaltik usus meningkat, palpasi abdomen supel, dan perkusi hipertimpani. Pada pemeriksaan colok dubur didapatkan sfingter ani menjepit kuat, mukosa licin, dan ampulla rekti menyempit.

Penyakit *Hirschsprung* merupakan gangguan perkembangan komponen intrinsik sistem saraf enterik yang ditandai tidak adanya sel ganglion pada plexus myenterik dan submukosa usus distal. Sel-sel ini bertanggung jawab untuk pergerakan peristaltik normal, sehingga pasien dengan penyakit *Hirschsprung* akan mengalami obstruksi usus fungsional pada tingkat aganglionosis.⁴

Angka kejadian penyakit *Hirschsprung* secara internasional adalah 1: 1.500 sampai

dengan 1: 7.000 kelahiran hidup. Di Indonesia sendiri insiden penyakit *Hirschsprung* belum begitu jelas. Jika diperkirakan, insidensi di Indonesia berkisar 1 di antara 5.000 kelahiran.⁵ Ada beberapa faktor risiko yang dapat mendukung terjadinya penyakit *Hirschsprung*, seperti kelainan trisomi pada sindrom *Down*, jenis kelamin, dan genetik yang diturunkan.

Prevalensi penyakit *Hirschsprung* pada pasien sindrom *Down* berkisar di antara 1%-6% yang mana 100 kali lebih tinggi daripada populasi biasa, sehingga konstipasi pada pasien Sindrom *Down* harus dipertimbangkan sebagai kandidat penyakit *Hirschsprung*.⁸ Penelitian menunjukkan perkembangan sistem saraf enterik terpengaruh oleh trisomi 21. Beberapa pengaruh diantaranya berkurangnya neuroblast di sentral sehingga berpotensi tidak sampai ke bagian distal sistem pencernaan, tidak normalnya bentuk neuroblast, fungsi sinaps saraf yang buruk, sampai memungkinkannya terjadi mutasi somatik. Trisomi 21 pada Sindrom *Down* juga mengganggu fungsi vital gen RET dalam perkembangan sistem saraf otonom dan enterik, dan meningkatkan risiko terganggunya fungsi normal.⁹

Kejadian penyakit *Hirschsprung* lebih banyak terjadi pada bayi laki-laki dibandingkan dengan perempuan dengan perbandingan 3:1.¹⁰ Pernyataan ini sejalan dengan penelitian di RSUP Haji Adam Malik Medan periode 2012-2016 yang mana persebaran jenis kelamin pada anak dengan penyakit *Hirschsprung* lebih banyak terjadi pada laki-laki daripada perempuan dengan persentase yaitu laki-laki sebanyak 64,2% sedangkan kelamin perempuan 35,8%.¹¹ Penelitian yang dilakukan di Rumah Sakit Prof. Dr. Margono Soekarjo Purwokerto juga menghasilkan kesimpulan yang serupa dengan 63,1% responden dengan penyakit *Hirschsprung* adalah laki-laki, dan 36,9% berjenis kelamin perempuan. Penelitian ini juga menyatakan jenis kelamin laki-laki mempunyai risiko 2,562 kali lebih besar dibandingkan jenis kelamin perempuan.¹² Pasien pada penelitian ini memiliki jenis kelamin laki-laki sehingga termasuk dalam faktor risiko pada penyakit *Hirschsprung*.

Pasien ini juga memiliki dua saudara kandung yang sebelumnya di diagnosa penyakit *Hirschsprung*. Kedua kakak dari pasien memiliki jenis kelamin laki-laki dan

memiliki keluhan serupa dengan pasien. Penyakit *Hirschsprung* menunjukkan heritabilitas yang tinggi dan potensi berulang dalam keluarga yang besar (200 kali lebih besar dibandingkan populasi biasa). Pada kasus familial, prevalensi kasus segmen panjang dan total kolon aganglionik lebih sering terjadi.¹⁰ Kasus *Hirschsprung* didalam keluarga terjadi 62% pada saudara kandung (kakak-beradik) dan 22% antara orang tua dan anak. Sementara pada saudara lainnya sebesar 16%.⁹ Penelitian yang dilakukan Jun Xiao dkk. pada tahun 2023 menyatakan 30% keluarga dengan penyakit *Hirschsprung* juga memiliki penyakit yang menyertai selain penyakit *Hirschsprung* seperti sindrom *Waardenburg* dan kanker medula tiroid yang diturunkan (*familial medullary thyroid cancer*). Mayoritas keluarga dengan penyakit *Hirschsprung* yang memiliki sindrom bawaan lainnya adalah kakak-beradik, yaitu 22 dari 39 kasus. Kelainan bawaan ini kebanyakan disebabkan oleh gen RET dan EDNRB yang juga menjadi kausa utama dari penyakit *Hirschsprung*. Oleh sebab itu, penting untuk memperhatikan komplikasi lainnya pada pasien penyakit *Hirschsprung* dikarenakan bervariasinya gejala akibat mutasi dari gen yang diturunkan ini.¹³

Pada penyakit *Hirschsprung*, terjadi gangguan proses migrasi dan diferensiasi sel *neural crest* pada level sistem saraf enterik, yang berada di bawah kendali gen RET dan ligannya. Gangguan ini menyebabkan tidak adanya total sel ganglion di plexus saraf. Ini menyebabkan aktivitas usus yang berlebihan dengan pelepasan asetilkolin yang terus-menerus. Selanjutnya, terjadi kontraksi terus menerus dari segmen kolon yang menyempit (terkena) dan dilatasi sekunder progresif dari kolon proksimal yang sehat.¹

Transmisi penyakit *Hirschsprung* itu kompleks, melibatkan pewarisan multigenik. Penetrasinya lemah, bervariasi, dan bergantung pada jenis kelamin. Gen utama yang terlibat adalah proto-onkogen RET yang ditemukan pada sekitar 35% kasus sporadis dan 49% kasus familial.¹ Mutasi RET dapat terjadi pada salah satu dari 21 ekson gen. Lebih dari 100 mutasi berbeda telah diidentifikasi. Ini termasuk *nonsense*, *missense*, penghapusan, dan penyisipan.^{15,16} Gen lain yang terlibat dalam etiopatogenesis penyakit *Hirschsprung* hanya terlibat dalam 5

hingga 10% kasus.¹⁵

Sel ganglion pertama bermigrasi ke pleksus myenterik dan kemudian ke pleksus submukosa. Percobaan pada hewan juga menyoroti penangkapan atau penundaan migrasi sel-*neural crest* sebagai faktor di balik patogenesis penyakit *Hirschsprung*.³

Penyakit *Hirschsprung* mempengaruhi kolon rektosigmoid (segmen pendek) pada sekitar 80 persen pasien. Aganglionosis meluas secara proksimal ke kolon sigmoid (segmen panjang) pada 15 sampai 20 persen pasien. Seluruh usus besar terpengaruh hanya dalam 5%. Ini dikenal sebagai aganglionosis kolon total.³

Beberapa poin dalam anamnesis dan pemeriksaan fisik penyakit *Hirschsprung* sebagai salah satu diagnosis banding obstruksi usus neonatal meliputi (1) indeks cairan ketuban ibu yang abnormal termasuk polihidramnion, (2) muntah dan terutama emesis empedu, (3) obstipasi, yang mungkin muncul dengan kegagalan mengeluarkan mekonium dalam 48 jam pertama kehidupan dan (4) perut kembung. Riwayat obstruksi kolon, yang mungkin terjadi selama periode neonatal awal hingga dewasa, bersama dengan kegagalan mengeluarkan mekonium selama 48 jam pertama kehidupan, yang muncul pada 90% pasien yang terkena, sangat sesuai dengan kesan penyakit *Hirschsprung*. Namun, riwayat pelepasan mekonium yang tertunda mungkin terjadi pada 40% individu sehat.³

Penegakkan diagnosis penyakit *Hirschsprung* umumnya didasarkan pada gambaran histopatologi yang kompatibel dengan tidak adanya sel ganglion. Beberapa kendala dapat ditemukan dalam proses mendapatkan diagnosis pasti, seperti kurangnya ahli patologi, alat yang tidak memadai, rusaknya jaringan yang diserahkan ke lab patologi klinik, dan sel ganglion normal yang belum matang pada bayi baru lahir.³

Komponen terpenting dari proses evaluasi dalam penyakit *Hirschsprung* terdiri dari penilaian jaringan rektal yang diperoleh melalui metode pewarnaan tertentu, termasuk *acetylcholinesterase* (AChE). Namun, peran penting metode pewarnaan rutin, termasuk *hematoxylin-eosin* (H dan E), tidak boleh diremehkan. Jaringan potongan beku segar dapat dinilai dengan pewarnaan AChE. Manometri anorektal dan kontras

enema adalah pemeriksaan lain untuk mendiagnosis penyakit *Hirschsprung*. Manometri anorektal didasarkan pada prinsip bahwa refleks penghambatan rekto-anal ada secara seragam pada semua bayi baru lahir yang sehat. Tidak adanya refleks penghambatan rekto-anal pada manometri merupakan diagnostik untuk penyakit *Hirschsprung*.¹⁸

Adanya zona transisi, terbaliknya rasio rekto-sigmoid, ketidakteraturan mukosa, kontraksi tidak teratur, dan retensi kontras yang persisten (lebih dari 24 jam) adalah gambaran penyakit *Hirschsprung* pada kontras enema.³

Diagnosis penyakit *Hirschsprung* secara eksklusif membutuhkan intervensi bedah. Penyedia layanan kesehatan anak harus memiliki pemahaman yang komprehensif tentang prosedur bedah yang paling populer untuk membantu fase rujukan penghubung antara ahli bedah dan keluarga pasien. Irigasi rektal sebelum operasi dan dalam pengelolaan komplikasi *Hirschsprung associated enterocolitis* (HAEC) sangat dianjurkan. Ini memiliki beberapa keuntungan penting, termasuk dekompresi ukuran usus besar dan mencegah komplikasi yang paling parah, enterokolitis. Perencanaan bedah sangat dipengaruhi oleh adanya komorbiditas, sementara penyakit *Hirschsprung* segmen pendek tanpa komorbiditas apa pun dapat dilakukan prosedur *pull-through* satu tahap. Sebaliknya, dengan adanya HAEC atau kolon yang sangat melebar, rekonstruksi bertahap dimulai dengan kolostomi dekompresi sementara.⁴

Waktu yang disarankan untuk prosedur *pull-through* bervariasi dari empat sampai enam bulan setelah kolostomi. Berbagai operasi *pull-through* telah diidentifikasi. Teknik tradisional Swenson melibatkan proktotomi, menarik usus besar yang sehat melalui ganglion, dan menganastomosisnya ke anus. Prosedur bedah baru (misalnya, prosedur Duhamel dan Soave) memiliki keuntungan menjaga persarafan rektum dan kandung kemih. Semua prosedur ini memiliki tingkat keberhasilan yang tinggi, dan morbiditasnya minimal.¹⁹

Tatalaksana alternatif adalah melakukan prosedur Soave transanal satu tahap di awal periode neonatal, yang tidak

perlu dilakukan insisi perut dan kolostomi. Namun, tingkat komplikasi sangat mirip dengan prosedur yang lebih invasif.¹⁹

Simpulan

Bayi laki-laki berusia 2 hari datang ke IGD RSUD Abdul Moeloek Bandar Lampung dengan keluhan belum BAB sejak lahir disertai dengan perut kembung, dan riwayat muntah kehijauan setelah mencoba minum. Pada riwayat keluarga, kedua kakak pasien sebelumnya terdiagnosis penyakit *Hirschsprung*. Penyakit *Hirschsprung* menunjukkan heritabilitas yang tinggi dan potensi berulang dalam keluarga yang besar terutama pada saudara kandung. Kejadian penyakit ini lebih banyak terjadi pada bayi laki-laki dibandingkan dengan perempuan dengan perbandingan 3:1 sehingga pada laporan kasus ini didapatkan kesimpulan bahwa faktor keturunan dan jenis kelamin dapat meningkatkan risiko terjadinya penyakit *Hirschsprung*.

Daftar Pustaka

- Butler Tjaden NE, Trainor PA. The developmental etiology and pathogenesis of Hirschsprung disease. *Transl Res* [internet]. 2013 [diakses tanggal 23 April 2023]; 162(1):1-15. Tersedia dari: <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2013.03.001>
- Sribudiani Y, Chauhan RK, Alves MM, et al. Identification of Variants in RET and IHH Pathway Members in a Large Family With History of Hirschsprung Disease. *Gastroenterology* [internet]. 2018 [diakses tanggal 23 April 2023]; 155(1):118-129. Tersedia dari: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.03.034>
- Lotfollahzadeh S, Taherian M, Anand S. Hirschsprung Disease. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [diakses tanggal 25 April 2023]. Tersedia dari: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562142>
- Langer JC. Hirschsprung Disease. In : Coran GA, Adzick N, Krummel T, Laverge J, Shamberger, R. *Pediatric Surgery*. Edisi ke-7. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Penyakit Hirschsprung. Jakarta : Kemenkes RI; 2017.
- Riwanto I, Hamami AH, Pieter J, Tjambolang T, Ahmadsyah I. Penyakit Hirschsprung. Dalam: Sjamsuhidajat R, Karnadihardja W, Prasetyono TOH, Rudiman R, editor. *Buku Ajar Ilmu Bedah*. Edisi 3. Jakarta: EGC; 2011.
- Wyllie R. Megakolon Aganglionik Bawaan. Dalam: Behrman RE, Kliegman R, Arvin AM, editor. *Nelson Ilmu Kesehatan Anak*. Edisi 15. Jakarta: EGC; 2012.
- Pini PA, Arnoldi R, Sgrò A, Felici E, Racca F, Nozza P, Mariani N, Mosconi M, Mazzola C, & Mattioli G. Hirschsprung disease and Down syndrome: From the reappraisal of risk factors to the impact of surgery. *Journal of Pediatric Surgery* [internet]. 2019 [diakses tanggal 20 April 2023]; 54(9):1838–1842. Tersedia dari: <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2019.01.053>
- Moore SW. Advances in understanding the association between Down syndrome and Hirschsprung disease (DS–HSCR). *Pediatric Surgery International* [internet]. 2018 [diakses tanggal 21 April 2023]; 34(11): 1127–1137. Tersedia dari: <https://doi.org/10.1007/s00383-018-4344-z>
- Moore SW, Zaahl M. Clinical and genetic correlations of familial Hirschsprung's disease. *J Pediatr Surg* [internet]. 2014 [diakses tanggal 21 April 2023]; 50(3):285-288. Tersedia dari: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2014.11.016>
- Mangunsong DSH. Gambaran pasien penyakit Hirschsprung pada bayi usia 0-12 bulan di RSUP Haji Adam Malik Medan Tahun 2012-2016. [internet]. 2017 [diakses tanggal 20 April 2023]. Tersedia dari: <https://repositori.usu.ac.id/handle/123456789/3762>
- Suryandari AE. Analisis faktor yang mempengaruhi penyakit Hirschsprung di Rumah Sakit Prof. Dr. Margono Soekarjo

- Purwokerto. Jurnal Bidan Prada [internet]. 2017 [diakses tanggal 20 April 2023]; Tersedia dari: <https://ojs.stikesylpp.ac.id/index.php/JBP/article/view/249/174>
13. Xiao J, Hao LW, Wang J, Yu XS, You JY, Li ZJ, Mao HD, Meng XY, & Feng, JX. Comprehensive characterization of the genetic landscape of familial Hirschsprung's disease. World Journal of Pediatrics, Zhejiang University School of Medicine Children's Hospital [internet]. 2023 [diakses tanggal 21 April 2023]; Tersedia dari: <https://doi.org/10.1007/s12519-023-00686-x>
 14. Löf Granström A, Wester T. Mortality in Swedish patients with Hirschsprung disease. Pediatr Surg Int. 2017 [diakses tanggal 25 April 2023]; 33(11):1177-1181.
 15. Martucciello G. Hirschsprung's disease, one of the most difficult diagnoses in pediatric surgery: a review of the problems from clinical practice to the bench. Eur J Pediatr Surg. 2018 [diakses tanggal 25 April 2023]; 18(3):140-149.
 16. Núñez-Ramos R, Fernández RM, González-Velasco M, Ruiz-Contreras J, Galán-Gómez E, Núñez-Núñez R, Borrego S. A Scoring System to Predict the Severity of Hirschsprung Disease at Diagnosis and Its Correlation With Molecular Genetics. Pediatr Dev Pathol. 2017 [diakses tanggal 25 April 2023]; 20(1):28-37.
 17. Kapur RP, Kennedy AJ. Transitional zone pull through: surgical pathology considerations. Semin Pediatr Surg. 2012 [diakses tanggal 26 April 2023]; 21(4):291-301.
 18. Tang YF, Chen JG, An HJ, Jin P, Yang L, Dai ZF, Huang LM, Yu JW, Yang XY, Fan RY, Li SJ, Han Y, Wang JH, Gyawali CP, Sheng JQ. High-resolution anorectal manometry in newborns: normative values and diagnostic utility in Hirschsprung disease. Neurogastroenterol Motil. 2014 [diakses tanggal 26 April 2023]; 26(11):1565-1572.
 19. Saleh W, Rasheed K, Mohaidly MA, Kfoury H, Tariq M, Rawaf AA. Management of Hirschsprung's disease: a comparison of Soave's and Duhamel's pull-through methods. Pediatr Surg Int. 2004 [diakses tanggal 26 April 2023]; 20(8):590-593.