

TESIS

**KADAR ASETILKOLINESTERASE SERUM DARAH SEBAGAI
ALTERNATIF DIAGNOSTIK PADA PENYAKIT
HIRSCHSPRUNG PREOPERATIF**



Oleh :

Dennis Chrissandy Wasito, dr.

011728076306

**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN KLINIK JENJANG MAGISTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2022**

TESIS

**KADAR ASETILKOLINESTERASE SERUM DARAH SEBAGAI
ALTERNATIF DIAGNOSTIK PADA PENYAKIT
HIRSCHSPRUNG PREOPERATIF**

Untuk Memenuhi Syarat Memperoleh Gelar Magister Ilmu Kedokteran Klinik
dalam

Program Studi ILMU KEDOKTERAN KLINIK
Pada Sekolah Pascasarjana Universitas Airlangga

Oleh :

Dennis Chrissandy Wasito, dr.

011728076306

**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN KLINIK JENJANG MAGISTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2022**

HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Dennis Chrissandy W, dr.
NIM : 011728076306
Program Studi : Program Kedokteran Klinik Jenjang Magister – Ilmu Bedah
Judul penelitian : Kadar Asetilkolinesterase Serum Darah Sebagai Alternatif
Diagnostik Pada Penyakit *Hirschsprung* Preoperatif

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa laporan penelitian saya ini adalah asli (hasil karya sendiri) dan bukan merupakan hasil peniruan atau penjiplakan dari karya orang lain. Laporan penelitian ini belum pernah diajukan untuk mendapatkan gelar akademik.

Dalam laporan penelitian ini tidak terdapat pendapat yang telah ditulis atau dipublikasikan orang lain, kecuali secara tertulis dengan jelas dicantumkan sebagai acuan dengan disebutkan nama pengarang dan dicantumkan di dalam daftar pustaka. Demikian pernyataan ini dibuat tanpa ada paksaan dari pihak manapun. Apabila pernyataan ini tidak benar, maka saya bersedia menerima sanksi sesuai dengan norma dan peraturan yang berlaku di Universitas Airlangga.

Surabaya, 10 Agustus 2022

A handwritten signature in black ink is written over a yellow 1000 Rupiah stamp. The stamp features the number '1000' in large red digits and the word 'METERAI' in red. The signature is a stylized, cursive script.

Dennis Chrissandy W, dr.
011728076306

LEMBAR PENGESAHAN

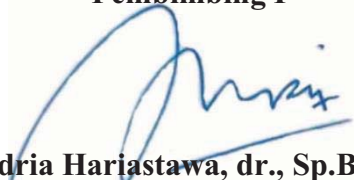
JUDUL : Kadar Asetilkolinesterase Serum Darah Sebagai Alternatif Diagnostik
pada Penyakit *Hirschsprung* Preoperatif

Jenis : Tesis

Oleh : Dennis Chrissandy W, dr.

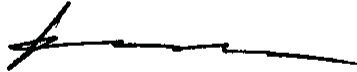
Disetujui oleh,

Pembimbing I



Dr. IGB Adria Hariastawa, dr., Sp.B., Sp.BA (K)
NIP. 19570709 198510 1 001

Pembimbing II



dr. Iskandar Ali, Sp.B (K) Onk
NIP. 19640702 199001 1 002

Mengetahui,

Ketua Program Studi Ilmu Kedokteran Klinik Jenjang Magister



Prof. Dr. Irwanto, dr., Sp.A (K)
NIP. 19650227 199003 1 010

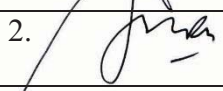
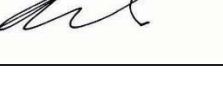
HALAMAN PENETAPAN PANITIA PENGUJI

Nama : Dennis Chrissandy W, dr.
 Program Studi: Ilmu Bedah
 NIM : 011728076306
 Judul : Kadar Asetilkolinesterase Serum Darah Sebagai Alternatif
 Diagnostik pada Penyakit *Hirschsprung* Preoperatif

Tesis ini telah diuji dan dinilai oleh panitia penguji pada:

Tanggal : 10 Agustus 2022

TIM PENGUJI

No.	Nama	Tanda Tangan
1.	Dr. Marjono Dwi Wibowo, dr., Sp.B(K)KL (Ketua Sidang dan Penguji)	1. 
2.	Dr. IGB Adria Hariastawa, dr., Sp.B., Sp.BA (K) (Pembimbing I)	2. 
3.	dr. Iskandar Ali, Sp.B(K) Onk (Pembimbing II)	3. 
4.	Prof. Dr. Irwanto, dr., Sp.A(K) (Penguji)	4. 
5.	Edwin Danardono, dr., Sp.B-BD (Penguji)	5. 

HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI PENELITIAN UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS

Sebagai sivitas akademik Universitas Airlangga, saya yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Dennis Chrissandy W, dr.
NIM : 011728076306
Program Studi : Program Kedokteran Klinik Jenjang Magister – Ilmu Bedah
Fakultas : Kedokteran
Jenis Karya : Tesis

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Airlangga **Hak Bebas Royalti Non Eksklusif (*Nonexclusive Royalty-Free Right*)** atas karya ilmiah saya yang berjudul :

“Kadar Asetilkolinesterase Serum Darah Sebagai Alternatif Diagnostik pada Penyakit *Hirschsprung* Preoperatif”

beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan Hak Bebas Royalti Noneksklusif ini, Universitas Airlangga berhak menyimpan, mengalihmedia/formatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (data base), merawat, dan mempublikasikan tesis saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta. Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Surabaya, 10 Agustus 2022



Dennis Chrissandy W, dr.

NIM. 011728076306

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur saya panjatkan kepada Tuhan YME yang senantiasa melimpahkan karuniaNya sehingga saya dapat menyelesaikan tesis dengan judul **KADAR ASETILKOLINESTERASE SERUM DARAH SEBAGAI ALTERNATIF DIAGNOSTIK PADA PENYAKIT *HIRSCHSPRUNG* PREOPERATIF**

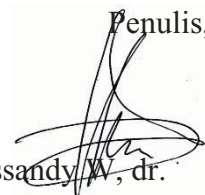
Saya menyadari bahwa dalam penyusunan tesis ini masih jauh dari sempurna, karena itu dengan rasa rendah hati saya mengharapkan kritik dan saran agar tesis ini menjadi lebih baik. Saya pada kesempatan ini, menyatakan rasa terima kasih sebesar – besarnya dan penghargaan setinggi – tingginya kepada:

1. Edwin Danardono, dr., Sp.B(K)BD, selaku Kepala Program Studi Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo Surabaya.
2. Dr. Sahudi, dr., SpB(K)KL selaku Kepala Departemen Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo Surabaya.
3. Dr. IGB Adria Hariastawa, dr., SpB., SpBA(K), selaku pembimbing utama, yang atas ketekunan, kesabaran dan ketelitian beliau dalam memberikan arahan dan bimbingan dalam tesis saya.
4. Iskandar Ali, dr., SpB(K)Onk, selaku pembimbing kedua, yang atas ketekunan, kesabaran dan ketelitian beliau dalam memberikan arahan dalam tesis saya.
5. Kedua orangtua saya yang sangat saya cintai atas kasih sayangnya melalui didikan dan pengorbanannya saya bisa berada di sini.
6. Teman – teman seperjuangan selama masa pendidikan dan pihak- pihak lain yang telah membantu terselesaikannya tesis ini.

Surabaya, 10 Agustus 2022

Penulis,

Dennis Chrissandy W, dr.



KADAR ASETILKOLINESTERASE SERUM DARAH SEBAGAI ALTERNATIF DIAGNOSTIK PADA PENYAKIT *HIRSCHSPRUNG* PREOPERATIF

ABSTRAK

Latar Belakang: Standar emas diagnosis penyakit Hirschsprung adalah melalui pemeriksaan histopatologi pada segmen aganglionik. Pentingnya imunohistokimia AChE untuk diagnosis penyakit Hirschsprung telah diterima secara luas. Namun, studi tentang kadar AChE serum pada pasien penyakit Hirschsprung masih sangat terbatas. Pada penelitian ini, kami bertujuan untuk memeriksa kadar serum AChE pada individu dengan penyakit Hirschsprung.

Metode: Sebanyak 29 pasien dilibatkan dalam penelitian ini. Kami membagi pasien menjadi dua kelompok: 14 pasien pada kelompok penyakit Hirschsprung dan 15 pasien pada kelompok kontrol. Pengukuran kadar AChE serum menggunakan metode *enzyme linked immunosorbent assay* (ELISA). Nilai cutoff yang optimal untuk mendeteksi penyakit Hirschsprung ditentukan dengan menggunakan analisis ROC.

Hasil: Prevalensi Hirschsprung lebih tinggi pada laki-laki daripada perempuan. Rata-rata kadar AChE pada kelompok Hirschsprung adalah $95,89 \pm 51,11$ Unit/mL, sedangkan rata-rata kadar AChE pada kelompok kontrol adalah $44,45 \pm 33,40$ Unit/mL. Nilai cutoff optimal adalah 46,615 Unit/mL. Kami menemukan bahwa sensitivitas, spesifisitas, nilai prediksi positif, nilai prediksi negatif, dan nilai akurasi dalam penelitian ini masing-masing adalah 83,3%, 70,6%, 66,7%, 85,7%, dan 75,9%. Ada hubungan yang bermakna antara kadar AChE serum dengan penyakit Hirschsprung ($P = 0,004$).

Kesimpulan: Kadar AChE dalam serum darah dapat digunakan sebagai parameter diagnostik alternatif penyakit Hirschsprung. Pasien dengan penyakit Hirschsprung memiliki kadar AChE serum yang lebih tinggi dibandingkan pasien tanpa penyakit Hirschsprung.

Kata kunci: Asetilkolinesterase, diagnostik, penyakit Hirschsprung

THE SERUM ACETYLCHOLINESTERASE LEVELS AS AN ALTERNATIVE DIAGNOSTIC TOOL IN PREOPERATIVE HIRSCHSPRUNG'S DISEASE

ABSTRACT

Background: The golden standard of Hirschsprung's disease diagnosis is through a histopathological examination of the aganglionic site. The significance of AChE immunohistochemistry for the diagnosis of Hirschsprung's disease has been widely accepted. However, the study of serum AChE level in Hirschsprung's disease patients is still scarce. We aimed to examine the serum levels of AChE in individuals with Hirschsprung's disease.

Methods: A total of 29 patients were included in this study. We divided the patients into two groups: 14 patients in Hirschsprung's disease group and 15 patients in the control group. Serum AChE level was measured using enzyme linked immunosorbent assay method. The optimal cutoff value for detecting Hirschsprung's disease was determined using the ROC analysis.

Results: The prevalence of Hirschsprung was higher in male than in female. The average AChE level in Hirschsprung group was 95.89 ± 51.11 Unit/mL, while the average level of AChE in control group was 44.45 ± 33.40 Unit/mL. The optimal cutoff value was 46.615 Units/mL. We found that the sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value, and accuracy values in this study were 83.3%, 70.6%, 66.7%, 85.7%, and 75.9%, respectively. There was a significant relationship between serum AChE levels and Hirschsprung's disease ($P = 0.004$).

Conclusion: AChE levels in blood serum can be used as an alternative diagnostic parameter for Hirschsprung's disease. Patients with Hirschsprung's disease had higher serum AChE levels than patients without Hirschsprung's disease.

Keywords: Acetylcholinesterase, diagnostic, Hirschsprung's disease

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
LEMBAR PRASYARAT GELAR	ii
LEMBAR ORISINALITAS	iii
LEMBAR PENGESAHAN	iv
HALAMAN PENETAPAN PANITIA PENGUJI.....	v
HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI	vi
KATA PENGANTAR.....	vii
ABSTRAK	viii
ABSTRACT	ix
DAFTAR ISI.....	x
DAFTAR GAMBAR.....	xii
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR SINGKATAN	xiv
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian	3
1.3.1 Tujuan umum.....	3
1.3.2 Tujuan khusus.....	3
1.4 Manfaat Penelitian	4
1.4.1 Maanfaat klinis	4
1.4.2 Maanfaat teoritis	4
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1 Definisi Penyakit Hirschsprung	5
2.2 Anatomi dan Perkembangan Sistem Saraf Enterik	5
2.2.1 Embrionik sistem saraf enterik (SSE)	6
2.2.2 Perkembangan motilitas usus	7
2.2.3 Gen yang terlibat dalam pengembangan SSE	8
2.3 Fungsi Normal Motorik Kolon dan Struktur Relevan	10
2.3.1 Morfologi.....	10
2.3.2 Histologi	11
2.3.3 Persyarafan otot	13
2.3.4 Fungsi motorik kolon	14
2.4 Patofisiologi Hirschsprung.....	15
2.5 Manifestasi Klinis	20
2.6 Diagnostik Penyakit Hirschsprung	22
2.6.1 <i>Full thickness biopsy</i>	22
2.6.2 Pemeriksaan radiografi.....	24
2.6.3 Histopatologi dari penyakit <i>hirschsprung</i>	25
2.6.4 Asetilkolinesterase (AChE) dalam jaringan dan darah.....	28
2.6.5 Asetilkolinesterase dan penyakit <i>hirschsprung</i>	36
2.7 Manajemen Penyakit <i>Hirschsprung</i>	39
2.7.1 Manajemen preoperatif.....	40

2.7.2 Manajemen operatif.....	41
BAB 3 KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS PENELITIAN.....	52
3.1 Kerangka Konseptual.....	52
3.2 Penjelasan Kerangka Konseptual.....	52
3.3 Hipotesis Penelitian	53
BAB 4 METODE PENELITIAN	54
4.1 Jenis dan Rancangan Penelitian	54
4.2 Populasi Penelitian.....	54
4.3 Sampel Penelitian.....	54
4.3.1 Besar sampel.....	54
4.3.2 Pengambilan sampel.....	55
4.4 Kriteria Sampel Penelitian	55
4.4.1 Kriteria inklusi.....	55
4.4.2 Kriteria eksklusi.....	55
4.5 Variabel Penelitian.....	55
4.6 Definisi Operasional	56
4.7 Prosedur Penelitian	57
4.7.1 Pengumpulan data	57
4.7.2 Pengukuran kadar AChE pada sampel serum.....	58
4.7.3 Analisis data	58
4.8 Kerangka Operasional.....	59
4.9 Lokasi, Waktu dan Jadwal Penelitian	59
4.9.1 Lokasi penelitian	59
4.9.2 Waktu penelitian.....	59
4.10 Biaya Penelitian.....	60
BAB 5 HASIL PENELITIAN	61
5.1 Deskripsi data penelitian.....	61
5.2 Karakteristik demografis subjek penelitian.....	61
5.3 Kadar AChE pada subjek penelitian	62
5.4 Penentuan cutoff menggunakan analisis ROC.....	63
5.5 Hubungan kadar AChE dengan penyakit Hirschsprung	64
BAB 6 PEMBAHASAN	66
BAB 7 KESIMPULAN DAN SARAN	72
7.1 Kesimpulan	72
7.2 Saran	72
DAFTAR PUSTAKA	73
LAMPIRAN.....	76

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1	Kolon Manusia	11
Gambar 2.2	Diagram dari Sel Otot Polos.....	13
Gambar 2.3	Diagramatik cross-sections dari Dinding Usus Halus dan Kolon .	14
Gambar 2.4	Karakteristik elektrofisiologi usus pada penyakit Hirschsprung...	19
Gambar 2.5	Gambaran Skematis Usus Aganglionik.....	20
Gambar 2.6	Tampak pasien berusia tiga hari dengan distensi abdomen pada penyakit Hirschsprung.....	22
Gambar 2.7	Alat Rectal Suction Biopsy	24
Gambar 2.8	Hasil Barium Enema.....	25
Gambar 2.9	Pemeriksaan Reaksi LDH pada (a). Plexus myenteric normal dan (b). Penyakit Hirschsprung.....	27
Gambar 2.10	Pewarnaan Kolinesterase pada (A) kolon normal dan (B) kolon dengan Hirschsprung.....	27
Gambar 2.11	Neuromuscular junction dan mekanisme potensial aksi	37
Gambar 2.12	Algoritma Penegakkan Diagnosis Hirschsprung Berdasarkan Hasil Histopatologis.....	40
Gambar 2.13	Alur Manajemen Pasien Suspek Hirschsprung	45
Gambar 2.14	Anak usia 6 tahun dengan Hirschsprung sebelum dan sesudah dilakukan diversif kolostomi	45
Gambar 2.15	Teknik Swenson	45
Gambar 2.16	Teknik Duhamel	44
Gambar 2.17	Insisi Semisirkular 1-1.5 cm di atas margin anal	45
Gambar 2.18	Forsep menginsersi perianal melalui insisi semisirkular.....	47
Gambar 2.19	Teknik anastomosis menurut deskripsi Duhamel.....	47
Gambar 2.20	Teknik Soave	50
Gambar 2.21	Prosedur tindakan	51
Gambar 3.1	Kerangka Konseptual	52
Gambar 4.1	Kerangka Operasional	59
Gambar 5.1	Kurva ROC	64

DAFTAR TABEL

Tabel 4.1 Definisi Operasional Penelitian	56
Tabel 4.2 Waktu Penelitian	60
Tabel 5.1 Karakteristik demografis subjek penelitian.....	62
Tabel 5.2 Kadar AChE pada subjek penelitian	63
Tabel 5.3 Hubungan kadar AChE dengan penyakit Hirschsprung	65

DAFTAR SINGKATAN

AChE	: asetilkolinesterase
BChE	: butirilcholinesterase
ChAt	: choline acetyltransferase
DNTB	: 5,5-dithiobis-2-nitrobenzoic
EDTA	: Ethylenediaminetetraacetic acid
FTB	: full thickness excision biopsy
GDNF	: glial cell line-derived neurotrophic factor
GPI	: glycosylphosphatidylinositol
ICC	: interstitial cells of Cajal
ICJ	: <i>ileocecal junction</i>
LDH	: laktat dehidrogenase
NANC	: nonadrenergic noncholinergic
NC	: neural crest
NEC	: <i>necrotizing enterocolitis</i>
RSB	: <i>rectal suction biopsy</i>
SSE	: Sistem saraf enterik
SDH	: suksinat dehidrogenase
VACHT	: <i>vascular choline acetyltransferase transporter</i>