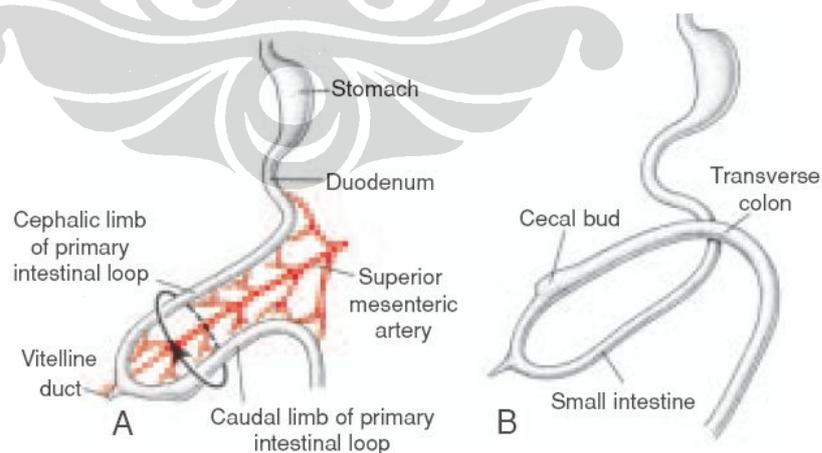


BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Apendiks

2.1.1 Embriologi Apendiks

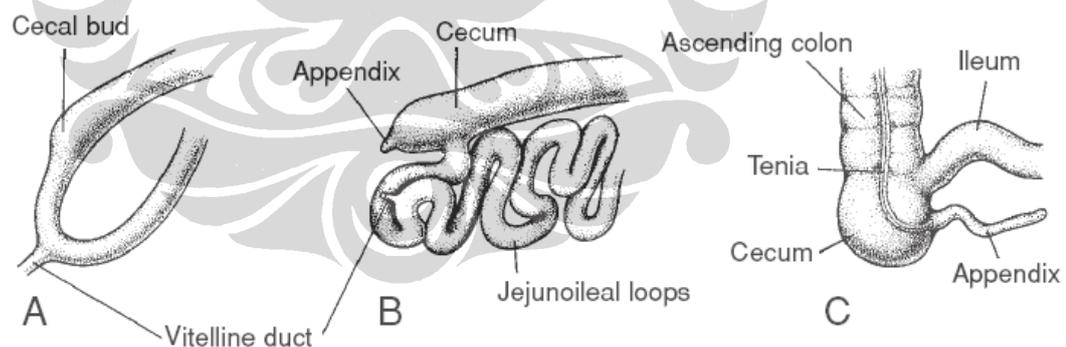
Apendiks berasal dari sekum dan menjadi matur pada trimester kedua.³ Sekum mulai berkembang pada minggu kelima janin, tumbuh sebagai divertikulum dari sekum dengan panjang 5-6 cm.³ Sekum mulai muncul pada minggu kelima dari janin, tumbuh sebagai divertikulum dari *distal primitive intestinal loop* sebelum berdiferensiasi menjadi usus besar dan usus kecil.³ *Distal primitive intestinal loop* merupakan bagian dari usus tengah/*midgut*.¹¹ Perkembangan dari usus tengah memiliki karakteristik berupa elongasi cepat dari usus dan mesenteriumnya, menghasilkan pembentukan gelung usus primer/*primary intestinal loop* (Gambar 2.1).¹¹ Bagian apeks dari gelung usus primer terhubung dengan kantung kuning telur melalui duktus vitellinus.¹¹ Bagian kranial dari gelung usus ini kemudian berkembang menjadi bagian distal dari duodenum, jejunum dan ileum, sementara bagian kaudal menjadi bagian bawah dari ileum, sekum, apendiks, kolon asendens dan 2/3 bagian proksimal dari kolon transversal.¹¹



Gambar 2.1 Rotasi Gelung Usus Primer

(Sumber: Gastrointestinal System. In: Sadler TW. Langman's Medical Embryology. 7th Ed. North Carolina: Williams and Wilkins. 1995. P.261-2.)

Gelung usus primer kemudian akan mengalami pertambahan panjang yang cepat terutama di bagian kranial.¹¹ Pertumbuhan yang cepat dan membesarnya hati yang terjadi serentak menyebabkan rongga perut untuk sementara menjadi terlampaui kecil untuk menampung semua usus dan gelung usus akan masuk ke rongga selom ekstraembrional di dalam tali pusat selama perkembangan minggu keenam (hernia umbilikalisis fisiologis).¹¹ Pada minggu kesepuluh, gelung usus yang mengalami herniasi, kembali ke dalam rongga abdomen.¹¹ Faktor yang mempengaruhi kembalinya gelung usus ke dalam rongga abdomen diperkirakan adalah hilangnya mesonefros, berkurangnya pertumbuhan hati, dan bertambah luasnya rongga abdomen.¹¹ Bagian proksimal dari jejunum merupakan bagian pertama yang masuk kembali ke rongga abdomen dan terletak di sisi kiri.¹¹ Bagian dari gelung usus yang masuk setelahnya akan terletak semakin ke kanan.¹¹ Tunas sekum, yang tampak pada minggu keenam sebagai pelebaran kecil berbentuk kerucut dari bagian kaudal gelung usus primer, merupakan bagian yang terakhir masuk ke rongga abdomen, terletak pada kuadran kanan bagian atas, di bawah bagian kanan dari hepar.¹¹

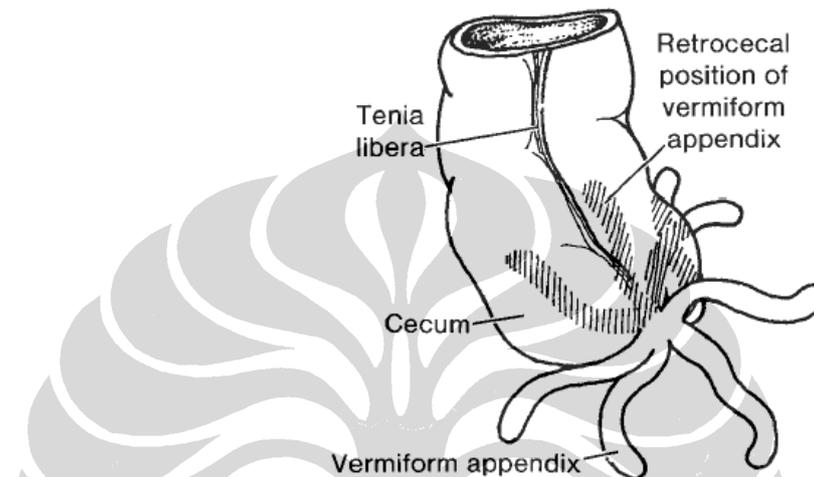


Gambar 2.2 Gambar Urutan Tahap Perkembangan Sekum dan Apendiks¹⁰

(Sumber: Gastrointestinal System. In: Sadler TW. Langman's Medical Embryology. 7th Ed. North Carolina: Williams and Wilkins. 1995. P.261-2.)

Bagian tunas sekum kemudian bergerak turun menuju ke dalam fossa iliaka kanan dan membentuk kolon asendens dan fleksura hepatica pada bagian kanan dari rongga abdomen (Gambar 2.2).¹¹ Selama proses ini, bagian ujung

distal dari tunas sekum membentuk divertikulum sempit, yaitu apendiks primitif.¹¹ Apendiks berkembang saat perkembangan kolon ascendens, sehingga posisi akhir dari apendiks pada umumnya terletak posterior dari sekum atau kolon, yaitu retrosekalis/retrokolika (Gambar 2.3).¹¹



Gambar 2.3 Berbagai Posisi dari Kedudukan Apendiks

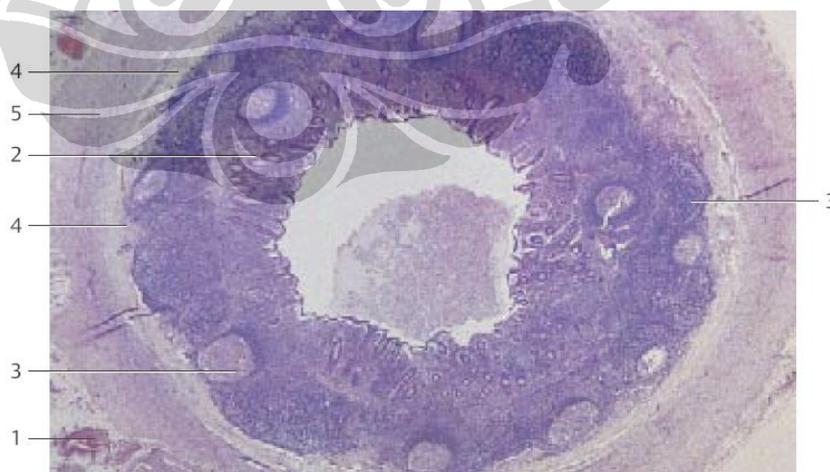
(Sumber: Gastrointestinal System. In: Sadler TW. Langman's Medical Embryology. 7th Ed. North Carolina: Williams and Wilkins. 1995. P.261-2.)

Gambaran sel epitel apendiks terlihat bersih karena jumlah glikogen intrasitoplasmik yang banyak.³ Sel endokrin tumbuh di jaringan ikat subepitel pada minggu kesembilan ketika membran basal epitel belum terbentuk sepenuhnya dan lapisan muskularis mukosa belum berkembang.³ *Stem cell* limfoid kemudian bermigrasi ke jaringan mesenkim apendiks dan limfosit matur muncul ketika panjang janin telah mencapai 100 mm dan limfoid beragregasi pada minggu ketujuhbelas.³ Bagian apeks dari folikel limfoid sampai ke epitel saat fetus telah mencapai 150 mm dan sel limfoid menginvasi epitel.³ Sel makrofag muncul setelah limfosit dan struktur neural primitif mulai berkembang pada trimester pertama.³

2.1.2 Anatomi Apendiks

Apendiks pada umumnya berasal dari dinding posteromedial sekum, 2,5 sampai 3 cm di bawah katup ileosekal pada konvergensi dari taenia coli.³ Apendiks dewasa pada umumnya memiliki panjang 7 cm, namun dapat mencapai 20 cm.³ Apendiks pada orang dewasa memiliki ukuran yang lebih panjang dibandingkan anak-anak.³ Diameter luarnya dapat pada umumnya berukuran 0,3-0,8 cm, sedangkan diameter lumennya berukuran 1-2 mm.³ Bagian distal mengalami reduksi pada orang dewasa.³ Apendiks tergantung dari mesoapendiks dan menempel pada sekum dalam beberapa cara.³ Pada 65% orang dewasa, apendiks terletak di belakang sekum dengan orifisiumnya membuka ke sekum dekat dengan katup ileosekal.³ Selain itu, apendiks juga dapat terletak sisi dengan kolon ascendens, atau pun terletak di depan atau di belakang ileum.³ Apendiks menerima darah dari cabang dari arteri posterior sekum, sedangkan vena pada apendiks mengalir menuju sistem portal.³ Hal ini menjelaskan terjadinya inflamasi hepar pada apendisitis.³ Saluran limfe pada apendiks mengalir ke nodus mesoapendiks dan kemudian ke nodus perikolik kanan dan nodus ileosekal.³

2.1.3 Histologi Apendiks



Gambar 2.4 Potongan Melintang Apendiks

(Sumber: Digestive system. In: Kuehnel W. Color Atlas of Cytology, Histology, and Microscopic Anatomy. 4th ed. New York: Thieme, 2003. p.312-3.)

Gambaran histologi apendiks serupa dengan gambaran histologi kolon.^{12,13} Apendiks tersusun atas empat lapisan, yaitu lapisan mukosa, submukosa, muskularis eksterna dan serosa (Gambar 2.4).¹² Mukosa apendiks tersusun atas selapis epitel kolumnar di permukaan.¹² Pada epitel ini terdapat sel-sel absorbtif, sel-sel goblet, sel-sel neuroendokrin, dan beberapa sel paneth.¹² Mukosa apendiks mirip dengan usus besar, kecuali pada apendiks dijumpai susunan folikel limfoid, yang dikenal dengan *Peyer Patches*, khususnya pada anak-anak.³ Ukuran folikel limfoid ini akan berkurang seiring bertambahnya usia.³ Selain itu, apendiks juga mengandung lebih banyak sel DNES (*Diffuse Neuroendocrine System*) di dalam kripti Lieberkuhn.¹²

Lamina propria pada apendiks merupakan jaringan ikat longgar dengan sejumlah nodul limfoid dan kripti Lieberkuhn.¹² Lamina propria merupakan bagian yang membentuk inti dari villi.¹² Sel yang menyusun kripti Lieberkuhn adalah sel goblet, sel regeneratif, sejumlah Sel DNES, sel Paneth, dan *surface absorptive cells*.¹² Seringkali, folikel limfoid ini mengubah kontur lumen dari apendiks.¹² Kripti Lieberkuhn seringkali tidak tersusun teratur.¹³ Letaknya umumnya di mukosa, namun dapat menembus hingga lapisan submukosa.¹³ Lapisan terluar dari mukosa adalah muskularis mukosa, yang merupakan lapisan fibromuskular yang kurang berkembang pada apendiks.¹² Lapisan ini terdiri atas otot polos yang tersusun secara melingkar di bagian dalam dan longitudinal di bagian luar.¹² Otot ini berkontraksi secara ritmik dalam proses pencernaan.¹²

Lapisan submukosa merupakan lapisan yang terletak setelah lapisan muskularis mukosa.¹² Lapisan ini tersusun longgar oleh jaringan ikat kolagen dan elastin, serta fibroblas.¹² Lapisan ini mengandung kaya akan pembuluh darah dan limfatik.¹² Pembuluh limfatik terdapat di dasar dari folikel limfoid.¹² Lapisan submukosa juga dapat mengandung sel-sel migratori seperti makrofag, sel-sel limfoid, sel-sel plasma, serta sel mast.¹² Di lapisan ini juga terdapat struktur neural berupa pleksus Meissner.¹² Pleksus saraf ini terdiri dari ganglia, sel-sel ganglion, kumpulan neuron dengan prosesusnya, dan sel Schwann yang saling berinterkoneksi membentuk jaringan saraf di lapisan submukosa.¹²

Setelah lapisan submukosa, terdapat lapisan muskularis eksterna.¹² Lapisan ini merupakan lapisan otot polos yang terdiri atas dua bagian, yaitu

lapisan sirkular di dalam dan lapisan longitudinal di sebelah luar.¹² Di antara dua lapisan otot ini terdapat pleksus mienterik/pleksus Auerbach, yang serupa secara morfologi dan fungsi dengan pleksus Meissner di lapisan submukosa.¹²

Lapisan terluar dari apendiks adalah lapisan serosa, yang berada setelah lapisan muskularis eksterna.¹² Lapisan ini terdiri atas selapis sel mesotelial kuboidal.¹² Di antaranya, dapat terdapat lapisan subserosal, yang terdiri dari jaringan penyambung longgar, pembuluh darah, limfe, dan saraf.¹²

2.2 Apendisitis

2.2.1 Insidens dan Epidemiologi

Apendisitis dapat terjadi pada umur berapa saja, dengan puncak insidens pada dekade kedua dan ketiga.^{3,4,9} Sebanyak 7% dari penduduk di negara Barat mengalami apendisitis dalam hidup mereka.^{2-4,9} Terdapat lebih dari 200.000 apendektomi dilakukan di Amerika Serikat. Jumlah ini meningkat pada negara berkembang.³ Pola makan, genetik, dan jenis kelamin juga diperkirakan memiliki kaitan yang erat dengan kejadian apendisitis.^{2-4,9} Apendisitis lebih sering dialami pasien berjenis kelamin laki-laki dibandingkan perempuan dengan rasio 3:2, khususnya pada masa pubertas dan umur 25 tahun.^{2-4,9}

Kasus apendisitis juga dapat dijumpai pada neonatus dan pasien dengan umur yang lebih tua.^{2-4,9} Apendisitis yang sering terjadi pada kedua golongan umur ini adalah apendisitis dengan perforasi.³ Neonatal apendisitis pada umumnya disebabkan oleh adanya *neonatal necrotizing enterocolitis*, kistik fibrosis, *Hirschsprung disease*, atau bakteremia.³

Pasien dengan umur yang lebih tua mengalami apendisitis terkait dengan peningkatan tingkat harapan hidup dan memiliki tingkat mortalitas dan komplikasi yang tinggi, diperkirakan terutama karena penggunaan Obat Anti Inflamasi Non Steroid (OAINS).³ Penggunaan OAINS mengurangi proses inflamasi dan menekan respons leukosit.³ Selain itu OAINS juga memberikan *masking effect* pada pasien dengan apendisitis.³

2.2.2 Patofisiologi dan Patogenesis

Etiologi apendisitis bersifat multifaktorial.³ Apendisitis disebabkan oleh adanya obstruksi, iskemi, infeksi dan faktor herediter.³ Obstruksi seringkali menjadi petanda penting dalam patogenesis apendisitis.⁴ Akan tetapi obstruksi hanya ditemukan dalam 30-40% kasus.⁴ Berbagai hal yang dapat menyebabkan terjadinya obstruksi pada apendiks antara lain batu (fecalith), makanan, mukus, parasit, apendiks yang terangulasi, parasit, tumor, endometriosis, badan asing, dan hiperplasia limfoid.²⁻⁴

Obstruksi pada apendiks menyebabkan mukosa apendiks mengalami ulserasi, kehilangan integritasnya, dan terjadi iskemi dan invasi bakteri.^{3,4,9} Obstruksi ini pada umumnya disebabkan oleh fecalith, karena akumulasi dari bahan feses di sekitar serat sayur.⁴ Obstruksi yang terjadi juga dapat disebabkan oleh pembesaran folikel limfoid.^{3,4,9} Folikel limfoid yang membesar diasosiasikan dengan infeksi virus, cacing, barium, dan tumor.⁴ Sekresi feses akan berakumulasi memberikan tekanan di belakang obstruksi.³

Mukosa juga dapat rusak langsung karena infeksi tanpa melalui obstruksi terlebih dahulu atau dapat disebabkan oleh *inflammatory bowel disease* (IBD).³ Berbagai jenis mikroorganisme, seperti bakteri, virus, jamur, dan parasit dapat menyebabkan apendisitis spesifik.³ Akan tetapi dalam banyak kasus, dari pemeriksaan mikrobiologi tidak ditemukan mikroorganisme spesifik, melainkan campuran bakteri aerob dan anaerob.³ Jenis bakteri yang terbanyak ditemukan adalah *Bacteroides fragilis* dan *Eschericia coli*.³ Bakteri yang penting dalam apendisitis akut adalah *Campylobacter jejuni*.³

Gangguan pada mukosa menyebabkan adanya sekresi mukus.^{3,4} Sekresi pada mukus pada lumen, yang memiliki kapasitas kecil (0,1-0,2 ml), menyebabkan peningkatan tekanan lumen apendiks, hingga mencapai 60 cmH₂O.⁴ Bakteri di dalam lumen apendiks kemudian bermultiplikasi dan menginvasi dinding apendiks.⁴ Invasi bakteri lumen dipermudah dengan distensi vena dan arteri yang berada di dekatnya karena peningkatan tekanan lumen.⁴

Inflamasi dan edema yang menyertai menjadi faktor predisposisi berkembangnya apendisitis menjadi gangren, perforasi dan peritonitis.^{3,4} Pada apendisitis yang berkembang perlahan, bagian terminal dari ileum, sekum dan omentum dapat terkena, sehingga terbentuklah abses.⁴ Pada perkembangan yang

cepat, perforasi dapat terjadi hingga ke ruang peritoneum.⁴ Infeksi juga dapat menyebabkan trombus fibrin yang akan menghalangi pembuluh darah kecil pada apendiks, menyebabkan iskemia.³ Apendiks sangat rentan mengalami iskemia karena pembuluh arteri apendiks merupakan *end artery*.³

Sistem saraf saluran pencernaan diperkirakan memiliki peran dalam patogenesis apendisitis akut.^{3,5,6,14} Pada apendisitis akut dijumpai peningkatan jumlah serabut saraf, sel Schwann, dan pembesaran ganglia.^{3,5,6,14} Hiperplasia neural seringkali ditemukan pada daerah yang memiliki insidens apendisitis tinggi.³ Dari hasil pemeriksaan ditemukan adanya penambahan jumlah dari saraf, sel Schwann, dan pembesaran ganglia pada pasien dengan apendisitis akut.^{3,5,6,14}

Proliferasi saraf juga terjadi pada apendisitis, terkait dengan sel mast yang memproduksi *nerve growth factor*.^{3,5,6,14} Proliferasi yang terjadi terbagi dalam 3 jenis, yaitu proliferasi yang disertai dengan oklusi berfibrosa di bagian distal, proliferasi dari pleksus saraf (Meissner dan Auerbach), dan proliferasi yang melibatkan lamina propria.³

Penegakkan diagnosis apendisitis dengan tipe radang tertentu secara klinik ditetapkan berdasarkan lama berlangsungnya nyeri. Berdasarkan lama berlangsungnya nyeri, apendisitis dibedakan menjadi apendisitis akut dan apendisitis kronik.^{3,4} Infeksi kronik pada apendisitis tidak selalu berkaitan dengan durasi nyeri beberapa minggu sampai beberapa bulan pada apendisitis, namun apendisitis kronik merupakan apendisitis akut yang rekuren/berulang dengan diselingi resolusi inflamasi dan gejala di antara serangan.^{3-6,14} Salah satu faktor yang mendukung terjadi rekurensi ini adalah penggunaan antibiotik secara bebas.³

2.2.3 Apendisitis Akut

2.2.3.1 Gambaran Klinis

Diagnosis apendisitis ditegakkan melalui gejala klinis adanya nyeri berdurasi singkat singkat pada region kuadran kanan bawah abdomen, kekakuan dinding perut, anoreksia, muntah, dan mual.^{2-4,9,15} Nyeri pada apendisitis merupakan gejala awal.^{4,15} Nyeri ini pada awalnya terdapat pada periumbilikal, lalu terlokalisasi di abdomen kuadran kanan bawah (titik McBurney).^{2-4,15} Nyeri yang dialami pasien merupakan nyeri viseral yang sedang, seringkali terasa seperti

kram, disebabkan oleh kontraksi apendiks atau distensi lumen.^{3,4} Nyeri berlangsung 4-6 jam, namun seringkali tidak disadari seseorang yang berada dalam keadaan tidur.⁴

Pada apendisitis yang berkembang perlahan, bagian terminal dari ileum, sekum dan omentum dapat terkena, sehingga terbentuklah abses.⁴ Pada perkembangan yang cepat, perforasi dapat terjadi hingga ke ruang peritoneum.⁴ Ketika inflamasi menyebar ke permukaan parietal peritoneal, nyeri menjadi bersifat somatik, lebih parah dan terus terasa.⁴ Nyeri diperparah oleh batuk atau pergerakan.⁴ Saat ini nyeri biasanya sudah terasa pada tempat kuadran kanan bawah.⁴ Rasa nyeri ini juga disertai rasa ingin buang air besar atau kentut, namun hal tersebut tidak meringankan nyeri.⁴

Selain rasa nyeri, anoreksi, mual dan muntah juga merupakan gejala apendisitis.^{2-4,9} Mual dan muntah pada umumnya terjadi pada 50-60% kasus dan terjadi setelah rasa nyeri muncul.⁴ Perubahan dalam buang air besar dapat terjadi, namun jarang.⁴ Gangguan berkemih dapat terjadi jika apendiks terletak dekat dengan kandung kemih.⁴

Hasil pemeriksaan fisik bervariasi, tergantung onset penyakit dan lokasi dari apendiks, yaitu di kuadran kanan bawah (berhubungan dengan peritoneum, sekum, dan usus kecil), kuadran kanan atas (khususnya pada saat hamil), dan kuadran kiri bawah.⁴ Diagnosis tidak dapat ditegakkan kecuali *tenderness* dapat terlokalisasi, karena adanya lokasi terjadinya *tenderness* berhubungan erat dengan posisi dari apendiks.⁴ Hasil pemeriksaan fisik menunjukkan *localized tenderness* pada palpasi satu jari dan tahanan muskular ringan.^{4,15} *Percussion tenderness* dapat dirasakan pada area yang sama.^{4,15}

Selain itu, pada pemeriksaan fisik juga dapat dijumpai fleksi dari pinggang dan keterbatasan gerakan karena keterlibatan peritoneum parietal.⁴ Hiperestesi dari kulit abdomen di region kuadran kanan bawah, tanda psoas dan obturator yang positif juga dapat terjadi, namun lebih jarang terjadi.⁴ Beberapa tanda tersebut menandakan lokasi apendiks yang mengalami inflamasi.⁴ Tanda psoas menunjukkan letak inflamasi apendiks di otot psoas kanan.⁴ Tanda obturator menunjukkan letak inflamasi apendiks di dalam helmipelvis kanan.⁴ Selain tanda tersebut, terdapat pula tanda lain seperti tanda Rovsing, menandakan iritasi

peritoneum di kuadran kanan bawah.⁴ Gerak peristaltik usus normal atau sedikit berkurang.¹⁵ Hasil pemeriksaan rektal dan pelvis menunjukkan hasil negatif.¹⁵

Dari hasil pemeriksaan fisik lainnya dapat ditemukan suhu tubuh normal atau meningkat sedikit ($37,2^{\circ}\text{C}$ - 38°C).^{4,15} Peningkatan suhu tubuh di atas 38°C dapat menjadi petanda adanya perforasi.^{4,15} Takikardia juga dapat terjadi.⁴ Dalam pemeriksaan fisik juga dapat ditemukan massa, umumnya 3 hari setelah onset.⁴ Bila ditemukan kurang dari itu, dipikirkan adanya karsinoma sekum atau *Chron's disease*.⁴ Perforasi biasanya terjadi 24 jam setelah onset gejala.⁴

Gejala klasik ini seringkali tidak muncul.⁹ Pada beberapa kasus, kekakuan dinding abdomen tidak terjadi.⁹ Selain itu pada apendiks retrosekal, nyeri yang terjadi bersifat tumpul nyeri pelvis.⁹ Pasien dengan malrotasi kolon dapat menyebabkan apendisitis dengan gejala nyeri pada abdomen kuadran kiri atas.⁹ Gejala yang tidak khas ini seringkali ditemukan pada anak-anak usia muda atau pasien dengan umur yang tua.^{3,9} Demam lebih sering terjadi, sedangkan nyeri yang dirasakan sering bersifat tumpul, menyebabkan misdiagnosis pada 30% pasien di atas umur 70 tahun.⁴ Diagnosis apendisitis juga dapat terlambat pada pasien yang sedang hamil, karena rasa mual dan muntah yang terjadi sering disalahartikan.⁴

Komplikasi yang dapat terjadi dari apendisitis adalah perforasi, pleophlebitis dengan thrombosis pada vena portal, abses hepar dan bakteremia, dan peritonitis.^{2-4,15} Diagnosis banding dari apendisitis antara lain limfadenitis mesenterik, infeksi sistemik viral, salpingitis akut, kehamilan ektopik, mittelschmers, fibrosis kistik, divertikulitis Meckel, *pelvic inflammatory disease*, dan gastroenteritis akut.^{2-4,15}

2.2.3.2 Pemeriksaan Penunjang

Dari hasil pemeriksaan laboratorium, dapat dijumpai leukositosis, 15.000-20.000 sel/ μL .¹⁵ Sebanyak 90% pasien yang didiagnosis apendisitis akut mengalami leukositosis.¹⁵ Jumlah leukosit lebih dari 20.000 sel/ μL dapat menandakan telah terjadi perforasi. Leukositosis pada umumnya tidak terjadi pada pasien dengan HIV.¹⁵ Hasil pemeriksaan hitung jenis menunjukkan adanya neutrofilia pada 75% pasien yang didiagnosis apendisitis akut.¹⁵

Urinalisis dapat dilakukan karena gangguan pada saluran kelamin dan saluran kemih dapat menyerupai apendisitis akut.¹⁵ Pemeriksaan radiologi tidak rutin dilakukan, namun dapat ditemukan pada 5% dari pasien dengan apendisitis gambaran opak dari fecalith.¹⁵ Pemeriksaan foto polos pada apendisitis akut menunjukkan pada 50% apendisitis akut dini dapat dijumpai *air fluid level*, ileus yang terlokalisasi, atau peningkatan densitas jaringan lunak pada kuadran kanan bawah.¹⁵ Hal lain yang dapat ditemukan adalah penemuan kalkulus yang sangat mendukung diagnosis apendisitis.¹⁵ Penggunaan foto tidak spesifik dan jarang membantu dalam menegakkan diagnosis.¹⁵ Barium enema diperkirakan dapat membantu dalam diagnosis.¹⁵

Pemeriksaan radiologi lainnya yang dapat membantu menegakkan diagnosis apendisitis adalah penggunaan CT scan spiral.¹⁵ Pada pemeriksaan tersebut dapat ditemukan pembesaran apendiks dengan penebalan dinding, penebalan fokal cecal, apendikolit, udara ekstralumen.¹⁵ CT scan sangat bermanfaat pada pasien apendisitis yang memiliki gejala yang tidak khas.¹⁵

Pemeriksaan yang lebih dapat dipercaya adalah dengan menggunakan *ultrasound imaging*.⁴ Saat apendisitis disertai dengan massa pada kuadran kanan bawah, CT scan atau *ultrasound* dapat dilakukan untuk membedakan diagnosis periapendiccal phlegmon dan abses.⁴

2.2.4 Apendisitis Kronik

Istilah apendisitis kronik masih merupakan perdebatan. Apendisitis kronik dapat merupakan inflamasi kronik atau pun apendisitis akut yang berulang.^{4,14,15} Pasien dengan apendisitis kronik biasanya mengalami nyeri yang berlangsung selama 3 minggu atau lebih.¹⁵ Dari hasil anamnesis umumnya ditemukan riwayat apendisitis akut yang diterapi nonoperatif.¹⁵ Dari hasil pemeriksaan ditemukan apendiks yang mengalami inflamasi kronik atau fibrotik.¹⁵ Nyeri abdomen kronik pada apendisitis kronik juga dapat terjadi pada Chron's disease atau penyakit ginjal.¹⁵ Pemeriksaan menggunakan foto polos barium terkadang dapat membantu, khususnya pada anak-anak.¹⁵

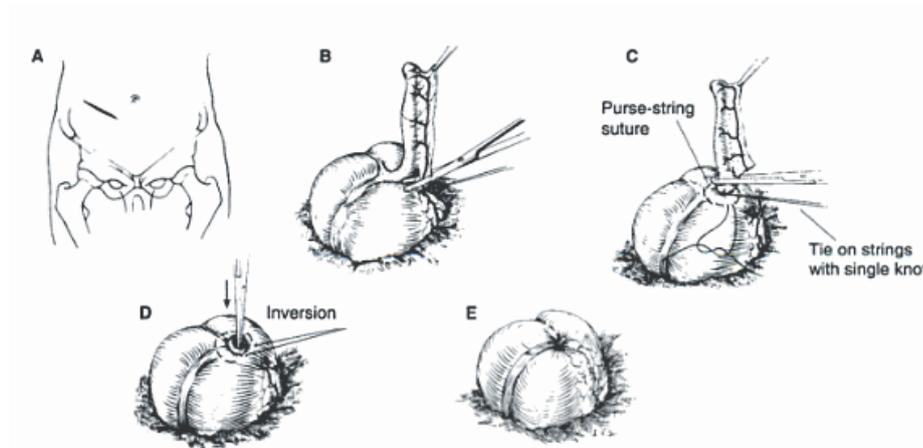
2.2.5 Gambaran Patologi

Pada tahap awal, hanya sedikit eksudat neutrofilik yang ditemukan pada mukosa, submukosa, dan muskularis propria.³ Pembuluh darah subserosa mengalami kongesti dan seringkali terdapat infiltrat neutrofil perivaskuler.³ Reaksi inflamasi yang terjadi mengubah serosa menjadi kering, bergranuler, dan berwarna kemerahan.³ Perubahan ini menandai terjadinya apendisitis akut dini.³ Pada tahap berikutnya, eksudat neutrofil yang lebih banyak menimbulkan reaksi fibrinopurulen pada serosa.³ Dalam proses inflamasi yang semakin parah ini, dapat terjadi abses, ulserasi dan nekrosis supurativa pada mukosa.³ Tahap ini disebut apendisitis akut gangrenosa, yang kemudian diikuti dengan ruptur dan peritonitis supuratif.³

Diagnosis apendisitis akut ditegakkan secara histopatologi dengan ditemukannya infiltrasi neutrofil pada propria muskularis.³ Umumnya infiltrasi ini juga terjadi pada mukosa.³ Akan tetapi infiltrasi ini juga dapat ditemukan dalam keadaan lain, seperti *alimentary tract infection*.³ Oleh karena itu, infiltrasi neutrofil pada muskularis propria menjadi dasar penegakkan diagnosis apendisitis secara histopatologi.³ Sementara itu, diagnosis apendisitis kronik secara histopatologi ditandai dengan adanya infiltrasi limfosit dan sel-sel plasma di lapisan muskular dan serosa dari apendiks.¹⁶

Gambaran makroskopik apendisitis tampak normal pada inflamasi yang hanya mengenai mukosa.³ Pada *well-developed* apendisitis akut, terjadi kongesti dengan permukaan serosa yang kering atau gambaran serosa yang bergranular, berfibrin, berlapis cairan purulen dan keterlibatan vaskuler menandakan nekrosis dan inflamasi parah.³ Bagian mesoapendiks tampak edema dan bagian yang bersangkutan tampak mengalami inflamasi.³ Apendiks seringkali mengeluarkan cairan purulen dari permukaan yang terbuka.³ Nekrosis mukosa dan ulserasi juga umumnya terjadi.³ Inflamasi akut dapat terjadi hanya pada satu segmen atau pun seluruh bagian apendiks.³

2.2.6 Penatalaksanaan



Gambar 2.5 Teknik Apendektomi

(Sumber: Way, LW. Appendix. In: Doherty GM. Current Surgical Diagnosis and Treatment. 12th ed. California: McGraw-Hill Professional, 2005. P648-52.)

Penatalaksanaan untuk apendisitis adalah tindakan operasi berupa pengangkatan apendiks (apendektomi).¹⁵ Apendektomi dapat dilakukan secara terbuka (Gambar 2.5) atau pun melalui laparoskopi.¹⁵ Apendektomi melalui laparoskopi dilakukan saat diagnosis sebelum tindakan operatif tidak pasti karena morbiditasnya lebih rendah ketika apendiks ditemukan tidak mengalami inflamasi dan apendektomi tidak dilakukan.¹⁵

Pada pasien yang tidak dapat dilakukan operasi, dapat diberikan antibiotik secara intravena.^{2,15} Pada penelitian prospektif dari 20 pasien yang terbukti mengalami apendisitis dengan menggunakan sonografi, gejala menghilang pada 95% pasien yang menerima antibiotik saja, namun 37% dari pasien ini mengalami apendisitis berulang dalam 14 bulan.¹⁵ Antibiotik juga dapat diberikan sebelum operasi.^{2,15} Pemberian antibiotik sebelum operasi telah terbukti menurunkan infeksi luka postoperasi pada berbagai *prospective controlled studies*.¹⁵ Antibiotik yang diberikan adalah antibiotik untuk gram negatif berspektrum luas dan bakteri anaerob, dengan tujuan untuk mengeradikasi infeksi dan mencegah komplikasi.^{2,15} Dapat diberikan antibiotik dari golongan aminoglikosida, yaitu gentamisin, gentamisin dikombinasikan dengan metronidazole, atau sefalosporin generasi dua.²

2. 3 Sistem Saraf Enterik

Sistem saraf enterik merupakan kumpulan neuron pada saluran gastrointestinal yang menyusun "brain of the gut" dan dapat berfungsi secara independen di dalam sistem saraf pusat.¹⁷ Sistem saraf enterik memiliki berbagai fungsi, meliputi fungsi motilitas, sekresi, mikrosirkulasi, dan proses imunologi dan inflamasi (Tabel 2.1).¹⁷

Tabel 2.1 Peran Sistem Saraf Enterik

ACTIVITY	ROLE OF ENTERIC NERVOUS SYSTEM
Motility	
Tonic inhibition	Suppression of spontaneous myogenic contractions by neurons containing nitric oxide or vasoactive intestinal polypeptide.
Segmental contraction	Mixing of luminal contents of small intestine. May involve transient suppression of inhibitory neurons in localized areas of the gut.
Forward propagating contraction	
Migrating motor complex	Cyclical (every 1–2 hr) train of contractions whose frequency is set by electrical slow waves generated by interstitial cells. Serves as intestinal "housekeeper" between meals. Initiated by motilin, somatostatin, prokinetic agents, and opioids. ²⁷
Primary esophageal peristalsis	Centrally mediated sequence of contractions of the esophagus, coordinated by inhibitory and excitatory nerves of the myenteric plexus and activated by swallowing. ^{28,29}
Local-reflex peristalsis	Motor sequence consisting of contraction above and relaxation below a distending luminal stimulus. Peristalsis is achieved through continued aboral movement of the stimulus and activated by intrinsic primary afferent neurons containing 5-HT. ⁴
Giant peristaltic contraction	Long-lasting, high-amplitude contraction representing a heightened peristaltic reflex. Induced by cholera toxin and found in patients with the irritable bowel syndrome. The electrical correlate is the migrating action-potential complex. ^{30,31}
Backward propagating contraction	Involved in retrograde propulsion, as with vomiting. Neural circuitry unknown.
Sphincteric function	Sphincters have intrinsic tone that is myogenic in origin. Relaxation occurs through neurons containing nitric oxide or vasoactive intestinal polypeptide; contraction occurs through cholinergic neurons. ³²
Secretion	
Gastric acid secretion	Stimulated through vagal activation of parietal cells and cells containing histamine or gastrin. Inhibited by vagal activation of somatostatin-containing cells.
Pancreatic-enzyme secretion	Stimulated by cholecystokinin-induced activation of primary vagal afferent neurons, and by the vagovagal reflex. ³³
Intestinal secretion	Activated by peristalsis, migrating motor complexes, and giant peristaltic contractions.
Microcirculation	
	Sympathetic efferent neurons produce ATP-mediated vasoconstriction; intrinsic submucosal secretomotor neurons and the axon reflex cause vasodilatation. ^{7,34,35}
Immunologic and inflammatory responses	
	Primary splanchnic afferent neurons innervate mucosal mast cells that degranulate, releasing inflammatory mediators. ³⁶⁻³⁸

(Sumber: Gojal RK, Hirano I. The enteric nervous system. The New England Journal of Medicine. 1996. Diunduh dari: <http://content.nejm.org/cgi/content/short/334/17/1106>.)

2.3.1 Embriologi Sistem Saraf Enterik

Sistem ini berasal dari sel pada segmen vagal dari *neural crest* yang bermigrasi ke bagian kranial dari usus dan kemudian bermigrasi ke kaudal untuk memenuhi saluran gastrointestinal.¹⁷ Ganglia dari *hindgut* menerima saraf

tambahan dari bagian sakral dari *neural crest*.¹⁷ Beberapa reseptor dari tirosin kinase penting dalam migrasi dan perkembangan neuroblas pada usus.¹⁷

Salah satu reseptor, yaitu Ret, terlibat dalam perkembangan ganglia enterik yang berasal dari *vagal-neural-crest cell*.¹⁷ Adanya mutasi pada gen RET diasosiasikan dengan megakolon.¹⁷ Reseptor lainnya, Kit berperan dalam perkembangan sel Cajal, sel non-neural yang berfungsi sebagai *pacemaker* dan bertanggung jawab untuk aktivitas spontan, ritmik dan elektrik dari otot polos saluran gastrointestinal.¹⁷ Sel ini juga bertanggung jawab dalam memodulasi komunikasi antara saraf dan otot.¹⁷ Mutasi pada gen ini menyebabkan jumlah sel interstitial berkurang dan gangguan motilitas usus.¹⁷

Reseptor lainnya, yaitu Endothelin-3 dan Endothelin-B juga berperan dalam migrasi dan perkembangan sistem saraf enterik, serta perkembangan melanosit dari *neural crest*.¹⁷ Mutasi pada gen endothelin-3 dan endothelin B menyebabkan megakolon aganglionik.¹⁷ Mutasi gen ini dijumpai pada pasien dengan *Hirschprung's disease*.¹⁷

2.3.2 Struktur Sistem Saraf Enterik

Pada awalnya diperkirakan sistem saraf enterik merupakan bagian dari komponen otonom dari sistem saraf perifer dan neuron pada dinding usus merupakan neuron parasimpatetik postganglionik.¹⁷ Akan tetapi ditemukan bukti bahwa sebagian besar neuron enterik tidak berhubungan langsung dengan akson parasimpatetik dari sistem saraf pusat.¹⁷ Sistem saraf enterik terbentuk menyerupai sistem saraf pusat.¹⁷ Sistem saraf enterik ini mengandung 100 juta neuron, jumlah yang sama dengan neuron pada korda spinalis.¹⁷

Sistem saraf enterik saat ini diperkirakan merupakan bagian terpisah yang tetap berhubungan dengan sistem saraf pusat melalui neuron parasimpatik dan simpatik aferen dan eferen.¹⁷ Bagian yang menghubungkan jaringan sentral neural autonomik pada sistem saraf pusat dengan sistem saraf enterik adalah jalur simpatik dan parasimpatik motorik dan sensorik.¹⁷ Bersama dengan penghubung ini, sistem saraf enterik mengontrol semua fungsi neuron pada sistem gastrointestinal.¹⁷

Pada sistem saraf enterik, saraf tersebut saling terhubung satu sama lain, membentuk dua pleksus besar, yaitu pleksus mienterik (Auerbach) dan submukosa (Meissner).¹⁷ Pleksus mienterik terletak di antara dua otot sirkuler dan longitudinal, berfungsi melakukan inervasi motorik pada kedua lapisan otot dan inervasi sekretomotorik pada mukosa.¹⁷ Pleksus mienterik juga berproyeksi ke ganglia submukosa dan enterik dari kandung kemih dan pankreas.¹⁷ Selain itu beberapa juga berproyeksi ke ganglia simpatik.¹⁷ Inervasi juga mencapai esofagus.¹⁷

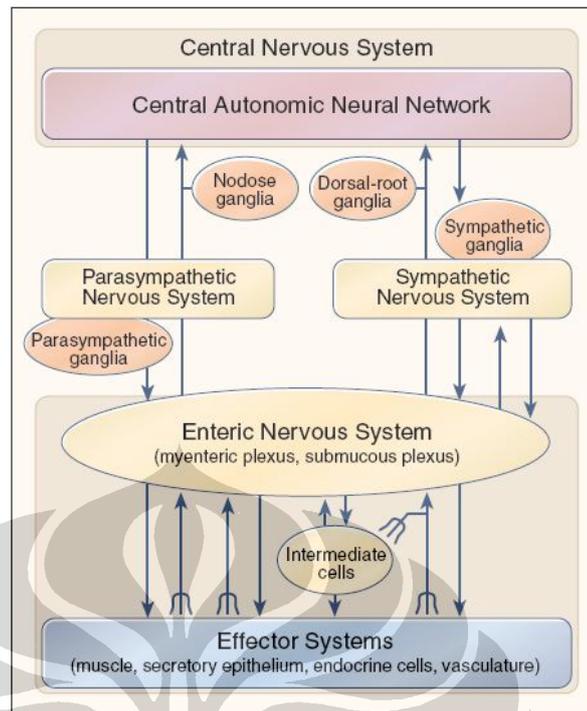
Pleksus Meissner terletak di antara lapisan otot sirkuler dan muskularis mukosa, umumnya berkembang dengan baik di usus kecil, karena perannya dalam proses sekresi.¹⁷ Neuron pada submukosa juga menginervasi ke muskularis mukosa, sel endokrin instestinal dan pembuluh darah submukosa.¹⁷

Ganglia tersebut tersusun atas badan saraf, bundel terminal yang tersusun atas serat saraf dan sel glia.¹⁷ Sel glia merupakan komponen integrasi dari sistem saraf enterik dan jumlahnya melebihi sel neuron enterik.¹⁷ Sel glia enterik menghasilkan interleukin dan mengekspresikan antigen MHC kelas II sebagai respons stimulasi sitokin.¹⁷

Neuron pada sistem saraf enterik terbagi menjadi dua tipe, neuron tipe I mempunyai bentuk panjang sedangkan neuron tipe II multipolar dan mempunyai kaki yang halus dan panjang.¹⁷ Selain itu, berdasarkan fungsinya dapat dibedakan menjadi neuron intrinsik aferen, interneuron, dan motor neuron.¹⁷ Terdapat lebih dari dua puluh neurotransmiter yang berperan pada sistem saraf enterik dengan peran yang berbeda.¹⁷

2.3.3 Interaksi Sistem Saraf pusat dengan Sistem Saraf Enterik

Meskipun dapat berfungsi secara mandiri, sistem saraf enterik tetap berinteraksi dengan sistem saraf pusat dengan jaringan neuron sentral autonomik pada sistem saraf pusat melalui jalur simpatik dan parasimpatetik motorik dan sensorik (Gambar 2.6).¹⁷



Gambar 2.6 Hubungan Antara Sistem Saraf Pusat dengan Sistem Saraf Enterik
(Sumber: Gojal RK, Hirano I. The enteric nervous system. The New England Journal of Medicine. 1996. Diunduh dari: <http://content.nejm.org/cgi/content/short/334/17/1106.>)

2.3.3.1 Input Motorik dari Sistem Saraf Pusat

Jalur parasimpatetik motorik tersusun atas nervus vagus yang mengontrol fungsi motorik dan sekretomotorik dari saluran pencernaan atas dan nervus sakral yang mengatur fungsi kolon distal dan rektum.¹⁷ Bagian preganglioniknya merupakan kolinergik.¹⁷ Neuron ini menghubungkan neuron pada pleksus mienterik di saluran pencernaan atas dengan bagian distal dan anorektum.¹⁷ Sistem saraf pusat memiliki kontrol lebih pada bagian proksimal dari saluran pencernaan dibandingkan bagian distal.¹⁷ Bagian postganglioniknya merupakan adrenergik.¹⁷ Pada usus, neuron ini bekerja pada 4 target, yaitu neuron sekretomotor, presinaps nervus kolinergik, pembuluh darah submukosa, dan spingter gastrointestinal.¹⁷ Badan sel saraf adrenergik tidak ditemukan dalam pleksus enterik.¹⁷

2.3.3.2 Output Sensorik ke Sistem Saraf Pusat

Neuron yang membawa informasi ke sistem saraf pusat disebut *primary afferent neuron*, yang dibawa di dalam nervus vagal dan splanknik.¹⁷ *Vagal primary afferent neuron* memiliki badan sel di ganglia nodose.¹⁷ Delapan puluh persen serat saraf pada badan vagal merupakan badan aferen.¹⁷ Neuron ini yang terdapat pada lapisan otot polos sensitif terhadap distensi mekanik dari usus, sedangkan yang terdapat pada mukosa, sensitif terhadap konsentrasi glukosa, asam amino, asam lemak rantai panjang, stimulus kimia, atau mekanik pada lumen.¹⁷

Splanknik primary afferent neuron memiliki ujung di dinding usus dan badan selnya terletak di ganglia dorsalis.¹⁷ Perannya adalah sebagai reseptor nyeri di saluran gastrointestinal.¹⁷ Neuron ini juga berperan dalam refleks akson, yang mengeluarkan neurotransmitter yang penting dalam degranulasi sel mast.¹⁷ Sistem saraf enterik bekerja pada 5 target, yaitu otot polos saluran pencernaan, sel sekretorik mukosa, sel endoktrin gastrointesinal, mikrovaskularisasi gastrointestinal, dan inflamasi.¹⁷

2.3.4 Gangguan pada Sistem Saraf Enterik

Gangguan pada sistem saraf enterik dapat menyebabkan gangguan peran dan fungsi dari sistem saraf, meliputi disfungsi motorik, sekretorik, inflamasi dan imunologi dari usus.¹⁷ Gangguan yang diasosiasikan dengan degenerasi atau defisiensi neuron enterik memiliki karakteristik berupa gangguan obstruksi fungsional dan lama transit pada sistem gastrointestinal.¹⁷

Dalam proses imun dan inflamasi, sistem saraf enterik berperan menginervasi sel mast mukosa, menyebabkan sel mast mengalami degranulasi dan mengeluarkan mediator inflamasi.¹⁷ Gangguan pada sistem saraf akan menyebabkan gangguan pada fungsi di atas.¹⁷

Defisiensi atau defek pada neuron enterik menyebabkan hambatan fungsi dan kurangnya propulsi usus.¹⁷ Defek ini biasanya mengenai lebih dari satu segmen, sehingga menghasilkan gejala lebih dari satu.¹⁷ Beberapa penyakit yang disebabkan gangguan ini termasuk akalasia dan megakolon.¹⁷

Terdapat hubungan yang erat antara sel mast dengan sistem saraf enterik.^{5,6,14} Pada *Hirschprung's disease*, hipertrofi saraf sebanding dengan

peningkatan jumlah sel mast.^{7,8} Sel mast diperkirakan mengeluarkan beberapa faktor neurotrofik, menyebabkan perkembangan berlebihan dari serat saraf adrenergik dan kolinergik.^{5-8,14,17} Pada *inflammatory bowel disease*, hubungan di antara sel mast dan sistem saraf enterik sudah diketahui. Pada apendisitis akut, baru sedikit studi yang dilakukan untuk mengetahui hubungan antara sistem saraf enterik dengan inflamasi.

Tabel 2.2 Perbandingan Jumlah Sel Saraf pada Apendisitis Akut dan Kontrol pada Penelitian Coşkun N, Muzaffer IS, Özlem EG

	ACUTE APPENDICITIS Mean ±SD*	CONTROL GROUP Mean ±SD
MUCOSA		
Number of Schwann cells/mm ²	19.52±6.83	7.08±2.82
Number of ganglia /mm ²	2.1±1.04	0.87±0.48
Mean area of ganglia /µm ²	699.08±103.15	182.83±29.24
MUSCULARIS		
Number of Schwann cells/mm ²	58.62±24.82	7.78±3.32
Number of ganglia /mm ²	5.07±2.27	1.99±0.72
Mean area of ganglia /µm ²	684.29±114.70	294.65±44.18
MCD/mm ²	64.99±17.14	25.94±11.22

P values <0.01 (Student's *t* test) *: Standard deviation; MCD: mast cell density.

(Sumber: COŞKUN N, Muzaffer IS, Özlem EG. Mast cell density and neuronal hypertrophy in patients with acute appendicitis. *Turk J. Gastroenterol.* 2003. Diunduh dari: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1003312?ordinalpos=23&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum.)

2.4 Sel Mast

Sel mast sendiri merupakan sel yang berperan dalam proses inflamasi akut.¹⁸ Sel mast tidak hanya penting dalam reaksi alergi, tetapi juga terlibat dalam penyakit yang melibatkan inflamasi neural, khususnya yang diperparah dengan stress.¹⁸ Sel mast teraktivasi melalui reseptor Fc oleh immunoglobulin selain IgE.¹⁸

Sel mast berasal dari prekursor di dalam sumsum tulang yang mengalami maturasi oleh faktor mikrolingkungan jaringan.¹⁹ Sel mast penting dalam perkembangan reaksi alergi, dengan cara *crosslink* IgE dengan reseptor permukaan, menyebabkan degranulasi dan melepaskan mediator proinflamasi dan vasoaktif, seperti histamin, sitokin, dan enzim proteolitik.¹⁹ Banyaknya mediator yang dapat disekresi oleh sel mast menimbulkan dugaan peran sel mast dalam respons imun.¹⁹

Sel mast sendiri dapat mengeluarkan mediator tanpa degranulasi yang jelas, melalui *selective release*, yang diperkirakan diregulasi oleh aksi protein kinase jarak jauh.¹⁹ Dalam proses inflamasi atau pun autoimun, sel mast jarang terlihat berdegranulasi, namun sel mast terlihat mengalami perubahan ultrastruktural pada inti granuler yang kaya oleh elektron.¹⁹ Hal ini terjadi tanpa melalui proses degranulasi.¹⁹ Proses ini disebut aktivasi intragranular.¹⁹ Aktivasi ini dihubungkan dengan kemampuan sel mast untuk mengeluarkan mediator secara selektif.¹⁹ Salah satu contoh dari aktivasi ini adalah stimulasi sel mast menggunakan interleukin-1 untuk mengeluarkan IL-6 secara selektif tanpa melalui degranulasi.¹⁹

Pada sistem gastrointestinal, sel mast terletak dekat dengan neuron intestinal.¹⁹ Sel mast yang berada di dalam mukosa tidak dapat secara umum diaktivasi oleh neuropeptida, namun dapat teraktivasi melalui protein surfaktan dan dapat mengekspresikan reseptor NK-1.¹⁹ Sel mast terlihat mengalami peningkatan yang signifikan pada usus pasien yang mengalami *irritable bowel syndrome*.¹⁹ Pada kondisi tersebut, sel mast terlihat sangat dekat dengan ujung saraf.¹⁹

Sel mast mengekspresikan gen transkrip untuk *neuron growth factor* (NGF).¹⁹ NGF yang dihasilkan sel mast berperan dalam respons saraf dan sistem imun dalam inflamasi.¹⁹ Perubahan dalam sel mast normal dapat menyebabkan respons jaringan neuroimun yang tidak sesuai dalam penyakit inflamasi.¹⁹

Hasil penelitian yang dilakukan oleh Coşkun,^{5,14} Muzaffer,^{5,14} dan Özlem,^{5,14} pada Tabel 2.2 menunjukkan bahwa sel mast ditemukan lebih banyak pada apendisitis akut dibandingkan dengan kontrol ($p < 0,05$). Pada tabel tersebut juga ditemukan peningkatan jumlah dan ukuran ganglia yang terletak pada submukosa dan muskularis eksterna ($p < 0,05$).^{5,14} Hasil penelitian tersebut juga menunjukkan bahwa sel mast diperkirakan berperan penting dalam pertumbuhan saraf dan perbaikannya.^{5,14} Sel mast mempengaruhi fungsi neuron dan *remodelling*.^{5,14}

Interaksi antara saraf dengan sel mast merupakan aspek penting dalam respons *host* dalam proses inflamasi.^{5,14} Pada *Hirschprung's disease*, sel mast merupakan faktor penting dalam hiperplasia dari jaringan saraf.^{7,8} Sel mast

meningkat secara signifikan pada apendisitis akut dan peningkatan ini berkorelasi erat dengan peningkatan jumlah sel Schwann dan jumlah serta ukuran dari ganglia.^{5,6,14} Saat ini patofisiologi perubahan neuron dan peningkatan jumlah sel mast pada apendisitis belum diketahui.^{5,14} Hipertrofi sel neuron diperkirakan menggambarkan fase reparasi akibat adanya inflamasi, baik pada kronik atau episode akut berulang.^{5,14}

Hipertrofi dan proliferasi neuron yang diobservasi dalam penelitian cenderung tidak terjadi pada episode tunggal dan singkat dari inflamasi akut dari apendisitis.^{5,14} Dalam penelitian tersebut, diperkirakan apendisitis akut yang diperiksa menggambarkan eksaserbasi dari proses inflamasi yang sebelumnya sudah terjadi di dalam apendiks.^{5,14} Akan tetapi dalam penelitian tersebut tidak dapat ditentukan apakah peningkatan sel mast dan komponen neuron pada apendisitis akut terjadi melalui satu episode inflamasi saja, karena apendisitis kronik tidak diikutsertakan dalam penelitian.^{5,14} Hal ini disebabkan karena apendisitis kronik belum sepenuhnya diterima sebagai diagnosis.^{5,14} Sel mast diperkirakan bertanggung jawab dalam proliferasi dan hipertrofi saraf pada apendisitis akut.^{5,14}

Selain hipertrofi dan proliferasi neuron, sel mast juga berperan dalam terjadinya invasi abnormal neuron lainnya, yaitu displasia neuron.^{7,8} Pada pasien dengan *Hirschprung's disease* dan *Intestinal Neural Dysplasia* (IND-B) terjadi peningkatan jumlah sel mast pada semua lapisan, sehingga diperkirakan terdapat hubungan yang erat antara perubahan letak serabut saraf/serabut saraf ektopik dengan peningkatan jumlah sel mast.^{7,8}