

Korelasi Derajat Kepadatan Sel Mast dengan Derajat Kepadatan Jaringan Saraf pada Apendisitis Akut

Renaningtyas, Diah Rini
Handjari, Budiningsih
Siregar

Departemen Patologi Anatomi,
Fakultas Kedokteran,
Universitas Indonesia

ABSTRAK

Latar belakang

Beberapa penelitian menemukan adanya korelasi antara sel mast dengan saraf enterik pada apendisitis akut. Tujuan penelitian ini adalah melihat kepadatan sel mast dan jaringan saraf, serta korelasi derajat kepadatan sel mast dengan derajat kepadatan jaringan saraf pada dinding apendisitis akut.

Metode

Penelitian observasional analitik potong lintang dilakukan pada 97 sediaan histopatologi apendisitis akut yang dikelompokkan menjadi apendisitis akut fokal, supuratif, gangrenosa dan perforatif. Penilaian sel mast menggunakan pulasan *toluidine blue* dan penilaian jaringan saraf menggunakan pulasan IHK S100. Kemudian dilakukan penilaian korelasi derajat kepadatan sel mast dengan derajat kepadatan saraf enterik yang masing-masing dikelompokkan menjadi 4 derajat, pada lapisan submukosa dan muskularis.

Hasil

Kepadatan sel mast tertinggi pada masing-masing kelompok apendisitis akut terdapat pada lapisan sub mukosa, diikuti oleh lapisan muskularis. Sedangkan kepadatan jaringan saraf enterik tertinggi pada masing-masing kelompok apendisitis akut terdapat pada lapisan muskularis, diikuti oleh lapisan submukosa. Sebaran sel mast dan sebaran jaringan saraf enterik dengan derajat kepadatan 4 masing-masing terbanyak ditemukan di lapisan submukosa dan muskularis. Terdapat korelasi kuat antara derajat kepadatan sel mast dengan derajat kepadatan jaringan saraf enterik pada lapisan muskularis apendisitis akut ($p < 0,05$; $r = 0,733$).

Kesimpulan

Kepadatan sel mast tertinggi terdapat pada lapisan submukosa, sedangkan kepadatan jaringan saraf tertinggi terdapat pada lapisan muskularis. Terdapat korelasi kuat antara derajat kepadatan sel mast dengan derajat kepadatan jaringan saraf enterik pada lapisan muskularis apendisitis akut.

Kata kunci : apendisitis akut, saraf enterik, sel mast.

PENDAHULUAN

Apendisitis akut merupakan kasus kegawatdaruratan bedah abdomen yang paling sering.^{1,2} Insidensi pada pria lebih sering dibanding perempuan.³ Angka ketepatan diagnosis klinis pre-operatif apendisitis 60%-80% sesuai dengan pemeriksaan histopatologi,² sedangkan 10%-40% tidak dapat dibuktikan secara histopatologi.¹ Gejala-gejala apendisitis akut menghilang pada kurang lebih 20% pasien pasca apendektomi, walaupun pada saat pembedahan tidak ditemukan tanda-tanda apendisitis akut.²

Apendisitis dapat mengenai semua usia dengan puncak pada usia dekade ke-2 dan ke-3, tetapi dapat juga terjadi pada neonatus dan usia tua.² Lunca *et al*⁴ menyatakan 90% kasus apendisitis akut terjadi pada anak-anak dan dewasa muda (puncak

usia 10-30 tahun), sedangkan usia tua (>60 tahun) mencapai 10% kasus.

Fungsi organ apendik pada manusia masih belum jelas, namun demikian konsep peradangan pada apendik masih menjadi tantangan tersendiri.⁵ Penyebab apendisitis akut bukanlah mikroorganisme tunggal, infeksi bakterial, virus dan parasit dapat menyebabkan infeksi bersamaan. Organisme menginfeksi dinding apendik yang sebelumnya mengalami kerusakan barrier karena obstruksi dan iskemia.⁶ Obstruksi tersebut baik karena kompresi dari dinding (hiperplasi limfoid, tumor) maupun kompresi internal (fekalit, cacing).^{7,8} Peningkatan sekresi mukus, pertumbuhan bakteri dan stasis limfovaskuler akan meningkatkan tekanan pada dinding apendik. Selanjutnya sirkulasi cairan limfe dan aliran darah yang menurun menyebabkan nekrosis dan perforasi.⁸ Berbagai tahapan apendisitis akut dikelompokkan menjadi akut fokal, akut supuratif, gangrenous (*phlegmonous*) dan perforata.⁹

Berbagai mediator dihasilkan oleh sel-sel di tempat terjadinya peradangan. Mediator-mediator tersimpan di dalam granula intraseluler dan disekresikan segera setelah sel teraktivasi, misalnya mediator histamin pada sel mast. Sel mast adalah sel mononuklear berinti bulat, memanjang, berdiameter 10-20 μm , dengan sitoplasma berisi granula sekretorik berbagai ukuran dan bentuk. Sel mast mengandung mediator-mediator yang siap dikeluarkan jika teraktivasi (*preformed/prestored mediator*), seperti histamin, serin protease, proteoglikan dan TNF- α (*tumour necrosis factor*). Mediator selanjutnya merupakan mediator baru yang terbentuk setelah respon primer terjadi, yaitu prostaglandin, *platelet-activating factor* (PAF), leukotrin dan beberapa sitokin.¹⁰⁻¹³

Sel mast merupakan komponen penting di dalam lamina propria, submukosa dan jaringan ikat^{6,10}, misalnya pada saluran pernapasan dan mukosa gastrointestinal.¹⁴ Letak sel mast sering ditemukan berdekatan dengan pembuluh darah, pembuluh limfe, jaringan saraf sensorik, saraf otonom, saraf tepi, di dalam sistem saraf pusat, dan pada lamina propria.^{6,15-19}

Sel mast berperan luas pada kelainan-kelainan di saluran pencernaan, pada proses angiogenesis, penyembuhan ulkus peptikum, reaksi terhadap neoplasma, dan reaksi peradangan kronik, termasuk *graft versus host disease* dan IBS (*inflammatory bowel disease*).^{6,19}

Pemeriksaan histokimia menggunakan *toluidine blue* akan memberikan warna merah muda keunguan pada granula intrasitoplasmik.¹² Pulasan ini tidak mudah memudar dan lebih sederhana proses pengerjaannya sehingga dapat digunakan sebagai pulasan rutin.²⁰

Sistem saraf enterik merupakan sistem saraf otonom terdiri atas sirkuit neural untuk mengontrol fungsi motorik, peredaran darah lokal, transport mukosa dan sekresi serta mengatur fungsi sistem imun dan endokrin.²¹

Lapisan submukosa mengandung pleksus Meissner, yang terdiri atas sel-sel ganglion parasimpatis yang mempersarafi kelenjar dan muskularis mukosa, serta serabut postganglionik simpatik. Sel ganglion berukuran besar oval dengan sitoplasma eosinofilik, inti vesikuler, letak sering di tepi dengan anak inti nyata. Di antara lapisan muskularis eksterna dan interna terdapat pleksus mienterikus Auerbach, yang mempersarafi muskularis propria²² dan berfungsi untuk mengatur peristaltik usus.²³

Selain mewarnai sel Schwann, pulasan imunohistokimia S100 juga mewarnai inti dan sitoplasma sel ganglion sehingga kelompok sel-sel ganglion tersebut mudah diidentifikasi, terutama pada muskularis eksterna apendik.^{5,24}

Interaksi antara sistem saraf dan sistem imun dapat ditemukan pada berbagai organ. Pada sistem gastrointestinal terdapat bukti-bukti yang mendukung keterlibatan sistem saraf enterik dalam mekanisme regulasi sistem imun.⁹ Stimulasi sistem saraf enterik oleh aktivasi sel mast merupakan mekanisme pertahanan tubuh penjamu yang diperantarai oleh sel mast dan berperan penting dalam melawan infeksi, terutama oleh bakteri.¹⁰

Sistem saraf enterik berperan sebagai pengantar sinyal ke sistem saraf pusat untuk menghasilkan respon yang sesuai pada saluran pencernaan. Perangsangan sistem saraf enterik dalam hal ini dilakukan oleh mediator-mediator sel mast.²⁵ Apendisitis akut terjadi bukan karena episode tunggal proses peradangan, tetapi lebih karena proses berulang-ulang.²⁶ Perangsangan berulang pada jaringan saraf enterik tersebut menyebabkan hiperplasi ganglion, sel schwann dan serabut saraf.⁵

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui kepadatan sel mast dan kepadatan jaringan saraf pada dinding apendisitis akut fokal, supuratif, gangrenosa dan perforata, dan mengetahui apakah terdapat korelasi antara derajat kepadatan sel mast dengan derajat

kepadatan jaringan saraf enterik pada apendisitis akut. Diharapkan dengan penelitian ini dapat menambah pengetahuan mengenai patogenesis apendisitis akut.

METODE

Desain penelitian adalah studi observasional analitik potong lintang. Populasi penelitian adalah kasus apendisitis akut sesuai dengan International Classification of Disease-10 (ICD-10), topografi C18.1 dengan morfologi H540 dalam kurun waktu 2008-2012. Besaran kasus ditentukan dengan *total sampling*, dan didapatkan sebanyak 97 kasus yang memenuhi kriteria inklusi, yaitu sediaan histopatologi reseksi apendisitis akut bagian ujung dan/atau tengah, yang menunjukkan lapisan mukosa, submukosa, muskularis interna, muskularis eksterna dan serosa lengkap. Sediaan direview ulang dan disubklasifikasikan menjadi apendisitis akut fokal, supuratif, gangrenosa dan perforata. Apendisitis akut fokal, jika secara histopatologi ditemukan sel polimorfonuklear pada dasar kriptas, permukaan mukosa erosif, kongesti subserosa, infiltrat perivaskular. Apendisitis akut supuratif, jika secara histopatologi ditemukan sel polimorfonuklear di lapisan submukosa dan abses fokal. Apendisitis gangrenosa, jika secara histopatologi ditemukan lapisan mukosa yang erosif/ulseratif, nekrosis, trombosis, sel-sel limfosit di dalam vasa subserosa. Apendisitis akut dengan perforasi, jika secara histopatologi ditemukan nekrosis luas sehingga menyebabkan diskontinuitas dinding apendik.

Pulasan *toluidine blue* menggunakan jaringan setebal 4 μ m yang dilekatkan pada gelas obyek. Setelah dipanaskan di atas *slide warmer* pada suhu 60°C, dilakukan de-parafinasi dengan xylol, rehidrasi dengan alkohol bertingkat, kemudian gelas obyek direndam dengan larutan *toluidine blue* 1% selama 20 menit, selanjutnya didehidrasi dengan alkohol bertingkat, dikeringkan, dan dilakukan *clearing* dengan larutan xylol. Kontrol positif pulasan *toluidine blue* menggunakan jaringan leiomyoma uteri.

Pulasan *toluidine blue* positif untuk sel mast jika tampak sel mast dengan granula sitoplasma sel yang terpulas ungu-merah muda, dan terletak di lapisan mukosa dan sub mukosa apendik. Kepadatan sel mast dihitung pada lapisan mukosa dan sub mukosa apendik pada 10 lapangan pandang besar (lpb) secara berkesinambungan dengan pembesaran 400x.

Derajat kepadatan sel mast merupakan jumlah total sel mast pada lapisan mukosa dan submukosa dibagi 10 lpb dan dikategorikan sebagai berikut: derajat 1 (0-2/lpb), derajat 2 (2,1-4/lpb), derajat 3 (4,1-6/lpb), derajat 4 (>6,1/lpb).

Pulasan S100 menggunakan jaringan yang dipotong setebal 4 μ m, dilekatkan pada gelas obyek. Dilakukan deparafinasi dengan larutan xylol dan rehidrasi dengan alkohol bertingkat. Dilakukan *blocking* endogen peroksidasi 0,6%, dilanjutkan *pretreatment* dengan Tris EDTA pada *declocking chamber*. Dilakukan *blocking* dengan *background sniper* (*Starr Trek Universal HRP Detection Kit Biocare*®) selama 30 menit, dilanjutkan inkubasi dengan antibodi S-100 (Dako®) pengenceran 1:3000 selama 60 menit dan inkubasi DAB (*diaminobenzidin tetrahydrochloride*) selama 1-2 menit. Dilakukan *counterstain* dengan hematoksin Mayer dan perendaman dalam larutan lithium karbonat. Pada pewarnaan ini kontrol positif dan negatif disertakan dalam setiap proses pulasan. Kontrol positif dan negatif pulasan IHK S100 menggunakan jaringan apendik.

Pulasan imunohistokimia (IHK) S-100 positif untuk jaringan saraf jika terdapat pulasan optimal pada inti dan sitoplasma sel ganglion dan berkas serabut saraf di lapisan muskularis propria apendik. Kepadatan jaringan saraf enterik dinilai berdasarkan jumlah kelompok sel ganglion dan berkas serabut saraf enterik pada lapangan muskularis propria, pada 10 lapangan pandang besar (lpb) secara berkesinambungan dengan pembesaran 400x. Derajat kepadatan jaringan saraf enterik merupakan jumlah total jaringan saraf enterik dibagi 10 lpb dan dikategorikan sebagai berikut: derajat 1 (0-3/lpb), derajat 2 (3,1-5/lpb), derajat 3 (5,1-7/lpb), derajat 4 (>7,1/l).

HASIL

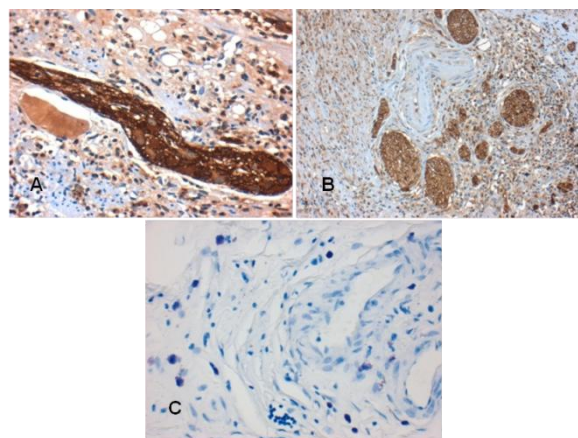
Data dari Departemen Patologi Anatomi FKUI/RSCM selama 5 tahun terakhir (2008-2012) ditemukan sebanyak 675 sampel apendisitis, terdiri atas 611 apendisitis akut (122 kasus /tahun) dan 64 apendisitis kronik (12,8 kasus/tahun). Sebanyak 611 kasus apendisitis akut selama tahun 2008-2012 di Departemen Patologi Anatomi FKUI/RSCM, ditemukan insiden penderita laki-laki sebanyak 314 lebih banyak daripada perempuan yaitu 297. Angka insidensi tertinggi apendisitis akut pada penelitian ini sebesar 159(26,02%) pada kelompok umur 11-20 tahun, diikuti kelompok umur 21-30 tahun sebesar 142(23,24%) penderita, sedang-kan

pada umur >61 tahun hanya ditemukan 25 (4,09%) penderita, sedangkan rata-rata umur penderita adalah 28,18 tahun.

Dalam penelitian ini didapat 97 kasus apendisitis akut selama periode 2008-2012. Umur penderita termuda adalah 3 tahun dan tertua adalah 73 tahun dengan rata-rata umur penderita 26,69 tahun. Karakteristik kasus apendisitis akut tersebut selanjutnya tercantum pada Tabel 1 berikut ini.

Tabel 1. Karakteristik kasus apendisitis akut di Departemen Patologi Anatomi FKUI-RSCM tahun 2008-2012 (n=97).

Karakteristik kasus	Jumlah	%
Jenis kelamin		
• Laki-laki	40	41,2
• Perempuan	57	58,8
Kelompok umur (tahun)		
• <10	7	7,2
• 11-20	28	28,9
• 21-30	31	32
• 31-40	16	16,5
• 41-50	9	9,3
• 51-60	4	4,1
• >61	2	2,1
Kelompok apendisitis akut		
• Apendisitis akut fokal	64	66
• Apendisitis akut supuratif	2	2
• Apendisitis akut gangrenosa	30	31
• Apendisitis akut dengan perforasi	1	1



Gambar 1. A. Pulasan IHK S100 pada sel-sel ganglion lapisan muskularis propria dinding apendisitis akut, 400x. B. Pulasan IHK S100 pada berkas serabut saraf

lapisan muskularis propria dinding apendisitis akut, 200x. C. Pulasan toluidine blue pada granula sel mast pada lapisan sub mukosa dinding apendisitis akut, 200x.

Gambar 1A menunjukkan pulasan IHK S100 pada sekelompok sel ganglion yang terpulas pada inti dan sitoplasma, sedangkan Gambar 1B adalah berkas-berkas serabut saraf yang terpulas dengan pulasan IHK S100. Gambar 1C menunjukkan granula sel mast pada lapisan sub mukosa yang terpulas ungu merah muda dengan toluidine blue.

Kepadatan sel mast dan jaringan saraf enterik masing-masing kelompok pada keempat lapisan dinding apendisitis akut dapat dilihat pada Tabel 2. Kepadatan sel mast derajat 4 paling banyak ditemukan pada lapisan submukosa (76 kasus) diikuti dengan lapisan muskularis (57 kasus). Sedangkan kepadatan sel mast derajat 1 terbanyak pada lapisan serosa (86 kasus) dan diikuti oleh lapisan mukosa (79 kasus).

Kepadatan jaringan saraf derajat 4 paling banyak terdapat pada lapisan muskularis (82 kasus) diikuti dengan lapisan submukosa (75 kasus). Sedangkan kepadatan jaringan saraf derajat 1 paling sering ditemukan pada lapisan serosa (97 kasus) dan diikuti oleh lapisan mukosa (86 kasus).

Analisis statistik menggunakan uji korelasi Somers'd menunjukkan korelasi kuat dan bermakna antara derajat kepadatan sel mast dengan derajat kepadatan jaringan saraf enterik pada lapisan muskularis ($r=0,752$; $p<0,05$). (Tabel 3). Sedangkan uji korelasi Sommers'd pada lapisan submukosa menunjukkan korelasi sangat lemah antara derajat kepadatan sel mast dengan derajat kepadatan jaringan saraf enterik ($r=0,118$; $p>0,05$) (Tabel 4).

Tabel 2. Kepadatan sel mast dan jaringan saraf enterik pada kelompok-kelompok apendisitis akut/lpb.

	Fokal (n=64)				Supuratif (n=30)				Gangrenosa (n=2)			
	mks	sub	mskl	srs	mks	sub	mskl	srs	mks	sub	mskl	srs
Sel mast±sb/lpb	1,1±1,34	8,1±2,8	5,5±2,5	1±0,8	2,95±1,5	7,3±0,6	6,7±0,2	1,5±1,9	0,6±1,1	8,0±2,9	4,9±2,2	0,7±0,7
Jaringan saraf±sb/lpb	1,6±1,2	4,6±1,9	8,2±1,4	0,1±0,2	0,9±1,3	3,4±2,5	7,5±0,3	-	1,8±1,1	5,2±2,3	7,9±1,1	0,1±0,2

sb=simpang baku, mks=mukosa, sub=submukosa, mskl=muskularis, srs=serosa

Tabel 3. Hasil uji korelasi Somers'd antara derajat kepadatan sel mast dengan derajat kepadatan jaringan saraf enterik lapisan muskularis pada apendisitis akut.

	Derajat kepadatan jaringan saraf enterik muskularis /lpb				Total	r	p
	1	2	3	4			
Derajat kepadatan sel mast muskularis /lpb	1	0	2	4	5	0.752	0.000
	2	0	0	3	7		
	3	0	0	6	13		
	4	0	0	0	57		
Total		0	2	13	82		

Tabel 4. Hasil uji korelasi Somers'd antara derajat kepadatan sel mast dengan derajat kepadatan jaringan saraf enterik lapisan submukosa pada apendisitis akut.

	Derajat kepadatan jaringan saraf enterik submukosa/lpb				Total	r	p
	1	2	3	4			
Derajat kepadatan sel mast submukosa/lpb	1	0	1	1	0	0.118	0.029
	2	1	4	0	5		
	3	4	4	6	0		
	4	15	20	26	15		
Total		20	29	33	15		

PEMBAHASAN

Data dari Departemen Patologi Anatomi FKUI/RSCM selama 5 tahun terakhir (2008-2012) menemukan bahwa insidensi tertinggi apendisitis akut terdapat pada kelompok umur 11-20 tahun, diikuti kelompok umur 21-30 tahun, dan hanya 4,09% pada penderita >61 tahun, rata-rata umur penderita adalah 28,18 tahun. Hal tersebut sesuai dengan laporan Herd *et al*²⁷ yang menyebutkan bahwa angka insidensi apendisitis akut mencapai puncak pada umur belasan tahun, dan menurun pada umur tua. Namun demikian penelitian yang dilakukan oleh Zulfikar *et al* menemukan hasil yang sedikit berbeda, yang menyatakan puncak umur penderita pada dekade ke-2 dan ke-3 dengan rata-rata umur penderita yaitu 26 tahun. Pertumbuhan jaringan limfoid diketahui lebih aktif pada umur dewasa muda, sehingga dianggap sebagai faktor penyebab meningkatnya insidensi apendisitis akut pada kelompok umur tersebut.⁶

Pada penelitian ini rentang umur penderita adalah 1-73 tahun. Penelitian yang dilakukan oleh Nabipour²⁸ juga menemukan rentang umur yang cukup lebar yaitu 1-90 tahun. Zulfikar *et al* menyatakan bahwa apendisitis dapat mengenai semua umur, bahkan dapat terjadi pada neonatus dan umur tua.

Penelitian-penelitian retrospektif antara lain dilakukan oleh Nabipour²⁸ menemukan insidensi apendisitis akut supuratif sebesar 33,67%, akut fokal 14,02%, serta apendisitis akut gangrenosa dan perforata masing-masing sebesar 8% dan 0,8%. Makaju *et al*²⁹ menemukan angka insidensi apendisitis akut supuratif

sebesar 48,26% dan gangrenosa sebesar 16,99%, sedangkan Zulfikar *et al* menemukan angka insidensi apendisitis akut gangrenosa sebesar 7,7%. Beberapa literatur melaporkan persentase apendisitis akut perforata dan/atau gangrenosa berkisar antara 16% sampai 43%.²⁸ Pada penelitian ini apendisitis akut fokal dan apendisitis akut gangrenosa ditemukan masing-masing sebanyak 64(66%) dan 30(31%) sampel, sedangkan apendisitis akut supuratif dan apendisitis akut perforata masing-masing 2(2%) dan 1(1%) sampel. Angka insidensi yang berbeda-beda tersebut dapat dimungkinkan karena perbedaan kesadaran penderita dalam menyikapi gejala apendisitis atau kesigapan dokter bedah dalam melakukan diagnosis awal.³⁰

Sebaran sel mast tertinggi dalam penelitian ini terdapat pada lapisan submukosa, diikuti lapisan muskularis dan lapisan mukosa. Hal ini sesuai dengan distribusi derajat kepadatan sel mast, dimana derajat kepadatan 4 terbanyak didapatkan pada lapisan submukosa (76 kasus) diikuti dengan lapisan muskularis (57 kasus). Penelitian yang dilakukan oleh Sonti³¹ menunjukkan hasil yang serupa, dimana rata-rata sel mast pada lapisan submukosa apendisitis akut (3,6/lpb), lebih tinggi dibandingkan pada lapisan mukosa (3/lpb). Safeena Amber *et al* dalam penelitiannya menyebutkan bahwa kepadatan sel mast ditemukan paling tinggi di lapisan submukosa. Identifikasi sel mast pada lapisan mukosa sulit dilakukan karena keberadaan folikel limfoid. Lapisan submukosa mengandung sel mast berukuran lebih besar, berbentuk spindle sampai poligonal serta

mengandung banyak granula besar dan kasar dibandingkan sel mast pada lapisan mukosa sehingga lebih mudah diidentifikasi.

Sebaran jaringan saraf enterik tertinggi dalam penelitian ini ditemukan pada lapisan muskularis, diikuti lapisan submukosa. Gambaran tersebut sejalan dengan distribusi derajat kepadatan jaringan saraf enterik, dimana derajat kepadatan 4 terbanyak didapatkan pada lapisan muskularis (82 kasus) diikuti dengan lapisan submukosa (75 kasus). Penelitian yang dilakukan oleh Coskun *et al*⁶, Xiong *et al*⁵, Amber *et al*⁴ menemukan jaringan saraf enterik pada apendisitis akut tersebar terutama di lapisan muskularis eksterna dan submukosa. Lapisan submukosa dan muskularis apendik mengandung jaringan saraf yang secara morfologi dan fungsional serupa, yaitu terdiri atas pleksus saraf, sel-sel Schwann, akson dan sel-sel ganglion berukuran besar oval dengan sitoplasma eosinofilik, inti vesikuler, letak sering di tepi dengan anak inti nyata.²³

Pada penelitian kami uji korelasi Somers'd menunjukkan korelasi kuat antara derajat kepadatan sel mast dengan derajat kepadatan jaringan saraf enterik pada lapisan muskularis ($r=0,752$; $p<0,05$). Sedangkan uji korelasi yang sama pada lapisan submukosa menunjukkan korelasi lemah antara kedua variabel tersebut ($r=0,118$; $p>0,05$). Hal ini dimungkinkan karena 81(83,5%) kasus dalam penelitian kami mengalami fibrosis pada lapisan submukosa. Penelitian yang dilakukan oleh Stead *et al*²² menyebutkan koefisien korelasi jumlah sel mast dengan kepadatan jaringan saraf apendik bervariasi antara 0,49-0,90. Hasil penelitian ini sejalan dengan laporan penelitian yang dilakukan oleh Coskun *et al*⁶, dimana terdapat korelasi kuat antara kepadatan sel mast dengan komponen jaringan saraf pada dinding apendik yang mengalami peradangan akut. Selain itu Xiong *et al*⁵ juga menemukan peningkatan secara signifikan komponen jaringan saraf dan sel mast pada apendisitis akut dibandingkan dengan apendik normal.

Stimulasi sistem saraf enterik oleh aktivasi sel mast merupakan mekanisme pertahanan tubuh penjamu yang diperantarai oleh sel mast yang berperan penting melawan infeksi, terutama oleh bakteri.¹⁰ Sel mast akan bergerak dan menginvasi daerah jejas pada saat terjadinya proses perbaikan, baik pada fase akut maupun fase setelahnya.³³ Sel mast pada saluran pencernaan diketahui mempunyai hu-

ngungan dengan sistem saraf enterik. Pemeriksaan mikroskop elektron menunjukkan kedekatan posisi sel mast dengan jaringan saraf pada usus manusia.^{10,34} Jaringan saraf tepi dan sel mast membentuk sistem yang terintegrasi secara mikroanatomi dan fisiologis guna meregulasi fisiologi usus dan sistem pertahanan tubuh.³⁰ Mekanisme neuronal terlibat dalam aktivasi sel mast, dimana sel mast berperan sebagai transduser informasi antara peradangan lokal dan serabut saraf perifer.¹⁰ Interaksi tersebut selanjutnya membangkitkan sinyal saraf pusat sehingga tubuh secara sistemik dapat memberikan respon yang sesuai terhadap proses infeksi.²⁵

Peningkatan intensitas interaksi sel mast dan serabut saraf menimbulkan inflamasi neurogenik. Pola inflamasi menunjukkan penambahan jumlah sel mast, disertai degranulasi mediator-mediator inflamasi yang kemudian memodulasi reseptor terminal saraf sensorik dan memacu produksi serta sekresi neuropeptid.¹⁰ Perubahan-perubahan yang terjadi pada apendisitis akut bukan merupakan episode tunggal inflamasi akut tetapi karena inflamasi subklinis berulang.⁵ Sel mast dianggap sebagai stimulator yang menyebabkan hiperplasi serabut saraf kolinerjik, serabut saraf adrenergik serta sel ganglia.¹⁵ Hiperplasi jaringan saraf dengan demikian merupakan bentuk dari respon terhadap inflamasi berulang,⁵ yang melibatkan proses molekuler seluler yang berlangsung secara berkesinambungan.²⁶

KESIMPULAN

Dari penelitian yang telah kami lakukan dapat ditarik kesimpulan bahwa kepadatan sel mast tertinggi pada apendisitis akut fokal, supuratif, gangrenosa, terdapat di lapisan submukosa, sedangkan kepadatan jaringan saraf tertinggi pada lapisan muskularis. Terdapat korelasi kuat antara derajat kepadatan sel mast dengan derajat kepadatan jaringan saraf enterik pada lapisan muskularis, sedangkan pada lapisan submukosa korelasinya lemah.

DAFTAR PUSTAKA

1. Franke C, Gerharz CD, Böhner H, Ohmann C, Heydrich G, Krämling HJ, *et al*. Neurogenic appendicopathy: a clinical disease entity?. *Int J Colorectal Dis.* 2002;17:185-91.
2. Zulfikar I, Khanzada TW, Sushel C, Samad A. Review of the pathologic diagnoses of

- appendectomy specimens. *Ann King Edward Med Uni.* 2009;15:168-70.
3. Costa M, Brookes SJH, Hennig GW. Anatomy and physiology of the enteric nervous system. *Gut.* 2000;47:15-9.
 4. Lunca S, Bouras G, Romedea NS. Acute appendicitis in the elderly patient: diagnostic problems, prognostic factors and outcomes. *Rom J Gastroenterol.* 2004;13:299-303.
 5. Xiong S, Puri P, Nemeth L, O'Briain DS, Reen DJ. Neuronal hypertrophy in acute appendicitis. *Arch Pathol Lab Med.* 2000;124:1429-33.
 6. Noffsinger A, Fenoglio-Preiser CM, Maru D, Gilinsky N. Disease of the appendix. In: King DW, editor. *Gastrointestinal diseases.* 1st series. Fascicle 5. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology; 2007.p.621-38.
 7. Subedi N, Dangol US, Adhikary MB, Pudasaini S, Baral R. Acute appendicitis: a 2-year review of clinical presentation and histopathology. *J Pathol Nepal.* 2011;1:104-7.
 8. Ditillo MF, Dziura JD, Rabinovici R. Is it safe to delay appendectomy in adults with acute appendicitis? *Ann Surg.* 2006;244:656-60.
 9. Rosai J. *Gastrointestinal tract.* In: Rosai and Ackerman's surgical pathology. 10th ed. Edinburgh: Mosby Elsevier; 2011.p.714-25.
 10. Van der Kleij HPM, Bienenstock J. Significance of conversation between mast cells and nerves. Review article. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2005;1:65-80. Naik R. Neural hyperplasia in appendix. *Indian J Med Sci.* 1996;50:339-41.
 11. Marshall JS, Wasserman S. Mast cells and the nerves-potential interactions in the context of chronic disease. *Clin Exp Allergy.* 1995;25:102-10.
 12. Penissi AB, Rudolph MI, Piezzi RS. Role of mast cells in gastrointestinal mucosal defense. *Biocell.* 2003;27:163-72.
 13. Bauer O, Razin E. Mast cell-nerve interactions. *News Physiol Sci.* 2000;15:213-8.
 14. Keles N, Arican RY, Coskun M, Elpek GÖ. Histamine induces the neuronal hypertrophy and increases the mast cell density in gastrointestinal tract. *Exp Toxicol Pathol.* 2012;64:713-6.
 15. Kobayashi H, Yamataka A, Fujimoto T, Lane GJ, Miyano T. Mast cells and gut nerve development: implications for Hirschsprung's disease and intestinal neuronal dysplasia. *J Pediatr Surg.* 1999;34:543-8.
 16. Tawevisit M, Klaikaew N. Correlation between mast cell density and histological parameters in *Helicobacter pylori*-associated gastritis. *Asian Biomed.* 2011;5:163-7.
 17. Mahjoub FE, Hassanbeglou B, Pourpak Z, Farahmand F, Kashef N, Akhlaghi AA. Mast cell density in gastric biopsies of pediatric age group and its relation to inflammation and presence of *Helicobacter pylori*. *Diagn Pathol.* 2007;2:27-33.
 18. Mirzaie AZ, Lotfi M, Sadeghipour A, Ashtiani MTH. Analysis of colonic mucosa mast cell count in patients with chronic diarrhea. *Saudi J Gastroenterol.* 2012;18:322-6.
 19. Galli SJ. New concepts about the mast cell. *N Engl J Med.* 1993;328:257-65.
 20. Shah AA, Patel M, Jitendra R, Joshi D. Mast cells in surgically resected appendices. *Int J Sci Res.* 2013;2:372-6.
 21. Costa M, Brookes SJH, Hennig GW. Anatomy and physiology of the enteric nervous system. *Gut.* 2000;47:15-9.
 22. Young B, Lowe JS, Stevens A, Heath JW. *Weather's functional histology, a text and colour atlas.* 5th ed. Glasgow. Churchill Livingstone Elsevier; 2006.p.263-87.
 23. Petras ER. Nonneoplastic intestinal diseases. In: Mills SE, ed. *Sternberg's diagnostic surgical pathology.* 4th ed. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins; 2004.p.1521.
 24. Amber S, Mathai AM, Naik R, Kumar S, Prasad K. Neuronal hypertrophy and mast cells in histologically negative, clinically diagnosed acute appendicitis: a quantitative immunophenotypical analysis. *Indian J Gastroenterol.* 2010;29:69-73.
 25. McKay DM, Bienenstock J. The interaction between mast cells and nerves in the gastrointestinal tract. *Immunol Today.* 1994;15:533-8.
 26. Coşkun N, Sindel M, Elpek GÖ. Mast cell density, neuronal hypertrophy and nerve growth factor expression in patients with acute appendicitis. *Folia Morphol.* 2002; 61:237-43.
 27. Herd ME, Cross PA, Dutt S. Histological audit of acute appendicitis. *J Clin Pathol.* 1992;45:456-8.
 28. Nabipour F. Histopathological feature of acute appendicitis in Kerman-Iran from 1997 to 2003. *Am J Environ Sci.* 2005;2:130-2.
 29. Makaju R, Mohammad A, Shakya A. Acute appendicitis: analysis of 518 histopatho-

- logically diagnosed cases at the Kathmandu University Hospital, Nepal. Kathmandu Univ Med J. 2010;8:227-30.
30. Saidi HS, Adwok JA. Acute appendicitis: an overview. East Afr Med J. 2000;77:152-6.
 31. Sonti S. A study on the mast cells in appendicitis. J Clin Diagn Res. 2012;6: 1276-9.
 32. Stead RH, Franks AJ, Goldsmith CH, Bienenstock J, Dixon MF. Mast cells, nerves and fibrosis in the appendix: a morphological assessment. J Pathol. 1990;161:209-19.
 33. Gottwald T, Coerper S, Schäffer M, Köveker G, Stead RH. The mast cell-nerve axis in wound healing: a hypothesis. Wound Repair Regen. 1998;6:8-20.
 34. Theoharides TC, Cochrane DE. Critical role of mast cells in inflammatory diseases and the effect of acute stress. Review article. J Neuroimmunol. 2004;146:1-12.