



TINJAUAN PUSTAKA — LITERATURE REVIEW

Total Colonic Aganglionosis: Dilema Diagnosis dan Dampak Jangka Panjang

Qisthinadia Hazhiah Setiadi^{1*}, Zikrul Haikal², Sunanto²

¹Dokter Magang Bagian Bedah Anak, RSUD Provinsi Nusa Tenggara Barat

²Staf Pengajar Bagian Bedah Anak, Kedokteran Kedokteran Universitas Mataram – RSUD Provinsi Nusa Tenggara Barat

*Korespondensi:
qisthinadia@gmail.com

Abstrak

Total colonic aganglionosis (TCA) merupakan salah satu bentuk yang relatif jarang dari penyakit Hirschsprung (HSCR). Angka kejadiannya sekitar 2% -13% dari total kasus HSCR. Penegakkan diagnosis TCA merupakan sebuah tantangan. *Total colonic aganglionosis* menunjukkan manifestasi klinis yang berbeda dengan standar manifestasi klinis HSCR pada umumnya, baik dari segi klinis, radiologis, maupun histologis. Patofisiologi yang mendasarinya juga diduga disebabkan oleh sejumlah mekanisme patofisiologi yang berbeda dari HSCR tipe lain. Belum jelas apakah TCA hanya merupakan bentuk panjang HSCR atau ekspresi dari penyakit yang berbeda. Selain itu, komplikasi dan dampak jangka panjang paska pembedahan juga menjadi tantangan. Saat ini penatalaksanaan paskaoperatif yang semakin baik menghasilkan angka mortalitas yang semakin rendah, yaitu kurang dari 5%. Namun, angka morbiditasnya masih tinggi. Masalah utama pada TCA bukanlah pada tatalaksana operatifnya, namun terletak pada ketepatan diagnosis dan penanganan komplikasi setelahnya. Peningkatan pada perawatan suportif terutama paska pembedahan, deteksi dini dan tatalaksana yang tepat akan berdampak pada peningkatan kelangsungan hidup pasien dengan TCA.

Kata Kunci: Total Colonic Aganglionosis, Hirschsprung, Long Term Outcome

PENDAHULUAN

Penyakit Hirschsprung merupakan penyebab umum dari obstruksi usus neonatal. Penyakit Hirschsprung adalah kelainan kongenital pada kolon yang ditandai dengan tidak adanya sel ganglion parasimpatis pada pleksus submukosus Meissneri dan pleksus mienterikus Auerbachi. Sembilan puluh persen kelainan ini terdapat pada rektum dan sigmoid.¹ Salah satu bentuk yang relatif jarang dari penyakit Hirschsprung (HSCR) adalah *total colonic aganglionosis* (TCA), yang terjadi pada sekitar 2%-13% dari total kasus HSCR.² *Total colonic aganglionosis* didefinisikan sebagai aganglionosis memanjang dari anus hingga setidaknya katup ileocecal, tapi tidak melebihi 50 cm ke arah proksimalnya.³

Penegakkan diagnosis TCA merupakan sebuah tantangan. *Total colonic aganglionosis* menunjukkan manifestasi klinis yang berbeda dengan standar manifestasi klinis HSCR pada

umumnya, baik dari segi klinis, radiologis, maupun histologis. Hal ini dapat menyebabkan sulitnya diagnosis.^{4,5} Belum jelas apakah TCA hanya merupakan bentuk panjang HSCR atau ekspresi dari penyakit yang berbeda. Ada banyak perbedaan antara TCA dan bentuk lain dari HSCR, yang membutuhkan penjelasan bagaimana manifestasi klinisnya kemudian.²

Akhir-akhir ini, perhatian terhadap TCA mulai meningkat. Berbagai teknik operasi berkembang untuk menatalaksanai TCA.⁵ Masalah utama pada TCA bukanlah pada tatalaksana operatifnya, namun terletak pada ketepatan diagnosis dan penanganan komplikasi setelahnya. Saat ini, penatalaksanaan paskaoperatif yang semakin baik menghasilkan angka mortalitas yang semakin rendah, yaitu kurang dari 5%. Namun angka morbiditasnya masih tinggi.^{5,6} Telaah tinjauan pustaka ini bertujuan untuk membahas diagnosis dari TCA dan prognosis jangka panjang paskaoperatif pasien dengan TCA.



EPIDEMIOLOGI

Insidens penyakit Hirschsprung adalah 1 dalam 5.000 kelahiran hidup. Dengan jumlah penduduk Indonesia 200 juta dan tingkat kelahiran 35 per mil, maka diprediksikan setiap tahun akan lahir 1.400 bayi dengan penyakit Hirschsprung.¹ *Total colonic aganglionosis* adalah fenotipe HSCR yang langka, terjadi pada sekitar 2%-13% dari kasus.² Estimasi angka kejadian TCA adalah 1 dari 50.000 kelahiran hidup.⁷ Pada populasi Jepang, insiden TCA rata-rata 1 dari 58.496 individu, dengan rasio laki-laki : perempuan adalah 1,5 : 1 selama periode 30 tahun. Penelitian lain telah menunjukkan rasio laki-laki : perempuan dengan TCA hampir sama.²

PATOGENESIS

Aganglionosis usus terjadi sebagai akibat dari kolonisasi yang menyimpang dari neuroblast sistem saraf enterik (ENS) selama perkembangan embrionik.² Belum jelas apakah TCA hanya merupakan bentuk panjang HSCR atau ekspresi yang berbeda dari penyakit lain. Namun, temuan klinis dan histologis menunjukkan bahwa pada TCA terjadi disrupsi signifikan terhadap ENS yang berbeda dengan disrupsi ENS pada bentuk lain HSCR. Didapatkan bahwa terjadi penurunan signifikan jumlah peripherin imunoreaktivitas, juga penurunan sel interstisial myenterik pada sel otot polos dan hipoplasia sedang dari inervasi simpatik ektramural. Perbedaan jelas dalam patogenesis inervasi ini, menunjukkan bahwa patogenesis yang mendasari TCA tidak sesederhana akibat peningkatan penetrasi gen saja seperti patogenesis pada bentuk lain HSCR. Ada beberapa bukti yang menunjukkan bahwa TCA tidak hanya murni terjadi akibat gangguan dari ENS saja, TCA mungkin disebabkan oleh sejumlah mekanisme patofisiologi yang berbeda (misalnya, maturasi, diferensiasi, apoptosis, dll.), beberapa di antaranya mungkin terus aktif setelah lahir karena plastisitas lanjutan dari ENS.^{2,4}

MANIFESTASI KLINIS

Periode Neonatal

Ada trias gejala klinis yang sering dijumpai, yakni pengeluaran mekonium yang terlambat,

muntah hijau, dan distensi abdomen. Muntah hijau dan distensi abdomen biasanya dapat berkurang apabila mekonium dapat dikeluarkan segera. Pengeluaran mekonium yang terlambat (lebih dari 24 jam pertama) merupakan tanda klinis yang signifikan pada HSCR.^{1,8} Namun, pengeluaran normal mekonium dalam 24 jam pertama kehidupan didapatkan pada sebagian besar kasus TCA, yang mana tidak menunjukkan gejala klasik seperti seharusnya sesuai dengan jenis HSCR lainnya.⁹

Enterokolitis merupakan ancaman komplikasi yang serius bagi penderita penyakit Hirschsprung ini, yang dapat menyerang pada usia kapan saja, namun paling tinggi saat usia 2-4 minggu, meskipun sudah dapat dijumpai pada usia 1 minggu. Gejalanya berupa diare, distensi abdomen, feses berbau busuk, dan disertai demam. Swenson mencatat hampir 1/3 kasus Hirschsprung datang dengan manifestasi klinis enterokolitis, bahkan dapat pula terjadi meski telah dilakukan kolostomi.^{1,8}

Periode Anak-anak

Pada anak yang lebih besar, gejala klinis yang menonjol adalah konstipasi kronis dan gizi buruk (*failure to thrive*). Dapat pula terlihat gerakan peristaltik usus di dinding abdomen. Jika dilakukan pemeriksaan colok dubur, maka feces biasanya keluar menyemprot, konsistensi semi-liquid dan berbau tidak sedap. Penderita biasanya buang air besar tidak teratur, sekali dalam beberapa hari dan biasanya sulit untuk defekasi.^{1,8}

PERBEDAAN KLINIS ANTARA TCA DAN PENYAKIT HIRSCHSPRUNG

Sebuah penelitian menunjukkan bahwa TCA menunjukkan manifestasi klinis yang berbeda dengan standar manifestasi klinis HSCR pada umumnya, baik dari segi klinis, radiologis, maupun histologis. Hal ini dapat menyebabkan sulitnya diagnosis dan kesalahan dalam mengidentifikasi zona transisi.⁴

Meskipun TCA juga menunjukkan gejala umum aganglionosis seperti bentuk lain HSCR, namun terdapat beberapa perbedaan. Gejala pengeluaran mekonium terlambat, muntah, dan distensi abdomen jarang terlihat pada TCA. Pada pemeriksaan per rectal, mungkin tidak akan terjadi



feses menyemprot. Hal ini dapat disebabkan karena transisi yang tidak terlalu mendadak dari segmen normal ke segmen aganglionosis sehingga sejumlah kecil feses dapat dievakuasi secara regular. Selain itu, malformasi kongenital lainnya biasanya berhubungan dengan HSCR, namun sangat jarang pada TCA.¹⁰

Pada TCA manifestasi klinis yang muncul dapat lebih lambat dibanding yang diperkirakan berdasarkan panjang segmen aganglionosisnya.^{2,4} Manifestasi klinis TCA dapat muncul saat atau segera setelah lahir, dengan masifnya segmen aganglionosis sehingga diperkirakan menunjukkan manifestasi klinis yang berat, tetapi TCA tidak jarang, mungkin memiliki presentasi lebih ringan dan lebih lambat dari yang diperkirakan.³ Sejumlah kasus TCA dengan presentasi lambat telah dilaporkan, menunjukkan bahwa patofisiologi yang mendasari mungkin berbeda dari bentuk yang lebih umum dari penyakit Hirschsprung segmen pendek. Pada penelitian yang dilakukan oleh Moore dan Zahl (2009) didapatkan bahwa terdapat 14% kasus yang menunjukkan manifestasi klinis lebih lambat (>6 bulan) dibandingkan yang diperkirakan. Bahkan ada sejumlah laporan bahwa TCA muncul pada akhir masa remaja dan dewasa awal.^{2,4}

Total colonic aganglionosis tergolong sulit untuk didiagnosis, menyebabkan masalah manajemen sebelum dan setelah operasi definitif yang sulit. Pernah dilaporkan bahwa pasien TCA memerlukan penempatan ulang stoma karena kekeliruan mengidentifikasi panjang segmen aganglionosis. Salah satu faktor yang menyebabkannya adalah panjang usus halus yang terlibat sebagai segmen aganglionosis. Akibatnya, beberapa beranggapan bahwa TCA adalah suatu kondisi yang berbeda dari HSCR segmen pendek biasa.^{3,4}

DIAGNOSIS

Abdominal X-Ray

Foto polos abdomen pada neonatus dengan HSCR akan menampilkan dilatasi loop usus dan tidak adanya udara pelvis. Kadang-kadang, didapatkan gambaran sejumlah kecil udara dalam rektum yang tidak distensi dan colon yang melebar di atasnya meningkatkan kecurigaan adanya HSCR. Foto polos abdomen yang diperoleh dari pasien

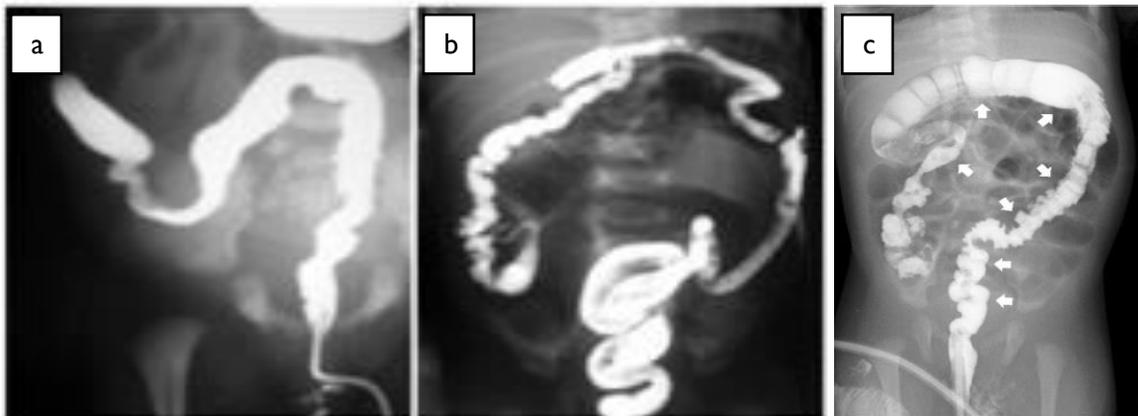
dengan TCA mungkin menunjukkan tanda-tanda karakteristik obstruksi ileum dengan air fluid level atau distensi gas pada usus halus.¹¹

Kontras Enema

Sensitifitas dan spesifisitas kontras enema untuk mendiagnosis HSCR mencapai 76% dan 97% berturut-turut. Namun, tidak pada TCA, kontras enema hanya mampu mengidentifikasi zona transisi pada 25% kasus TCA. Pada TCA sulit untuk menegakkan diagnosis berdasarkan pemeriksaan radiologis terutama pada neonatus karena rendahnya konsistensi pada temuan radiologis kasus-kasus TCA (**Gambar 1**). Akibatnya, kesalahan mengidentifikasi zona transisi yang diduga terletak di sigmoid telah dilaporkan terjadi pada beberapa kasus. Hal ini mungkin disebabkan karena kolon tampak normal pada pemeriksaan kontras enema dan hasil pemeriksaan radiologis juga mungkin dipengaruhi oleh panjang segmen usus halus yang terlibat.^{2,3}

Terlepas dari kesulitan diagnosis tersebut, pola gambaran radiologis yang berbeda mulai diidentifikasi pada TCA. Sebuah penelitian menyebutkan bahwa terdapat 3 tanda yang mungkin ditemui pada kasus TCA, yaitu microcolon, colon berbentuk tanda tanya, dan kurangnya tanda usus yang dinyatakan normal.¹ Namun, pada beberapa kasus TCA, tidak didapatkan gambaram tersebut pada pemeriksaan kontras enema. Apabila dari foto barium enema tidak terlihat tanda-tanda tersebut, maka dapat dilanjutkan dengan foto retensi barium, yakni foto setelah 24-48 jam barium dibiarkan membaur dengan feses.^{1,6}

Pada TCA, kontras enema tidak patognomonik dan mungkin tidak memberikan diagnosis definitif. Colon pada TCA memiliki kaliber normal pada 25-77% kasus.^{2,11} Namun pada studi yang dilakukan oleh Yan, *et al.* (2020), didapatkan bahwa kombinasi gambaran kolon berbentuk tanda tanya disertai refluks katup ileocecal dapat meningkatkan akurasi diagnosis TCA hingga 75%.¹² Diagnosis TCA juga harus dipikirkan jika terdapat gejala klinis obstruksi bertahan tanpa adanya penyebab lain yang diketahui, dengan gambaran radiologis yang menunjukkan gambaran normal kolon.^{2,11}



Gambar 1. a) Kontras enema menunjukkan kaliber kolon normal pada neonatus dengan TCA. b) Kontras enema menunjukkan gambaran mikrokolon pada pasien dengan TCA². c) Kolon berbentuk tanda tanya, digambarkan sebagai kontur yang memendek dan membulat pada fleksura lienalis dan hepatic.¹²

Histopatologi

Diagnosa histopatologi penyakit Hirschsprung didasarkan atas absennya sel ganglion pada plexus mienterik (Auerbach) dan plexus submukosa (Meissner). Disamping itu akan terlihat dalam jumlah banyak penebalan serabut syaraf (parasimpatis).¹³

Ada sejumlah isu terkait dengan perbedaan dalam fitur histologis pada TCA yang dapat menyebabkan kesulitan dalam diagnosis. Pertama, evaluasi patologis *frozen section* mungkin dapat menyebabkan kerancuan. Dalam suatu penelitian disebutkan bahwa zona transisi keliru pada *frozen section* karena adanya sel-sel abnormal yang mengakibatkan operasi ulang pada beberapa pasien. Kedua, gambar histologi yang diharapkan ditemukan untuk mendiagnosis HSCR mungkin tidak jelas, hal ini disebabkan oleh persarafan usus dan populasi sel ganglion yang abnormal pada TCA. Ketiga, keberadaan batang saraf yang menebal telah dilaporkan berbeda dari aganglionosis segmen pendek dan mungkin benar-benar tidak ada pada kolon dengan TCA.²

Selain itu, elemen saraf lainnya juga mungkin kurang pada dinding usus TCA. Ada beberapa bukti bahwa didapatkan hipoplasia sedang saraf simpatis ektramural serta sel-sel Cajal di dinding usus pasien TCA. Studi lain menunjukkan bahwa didapatkan rendahnya sel Cajal pada interstisial terjadi pada HSCR segmen pendek dan panjang, namun pada TCA rendahnya sel Cajal hampir

ditemukan pada semua lapisan (submukosa, otot longitudinal dan plexus myenteric) menunjukkan efek yang sangat parah pada motilitas usus. Solari dan Puri juga mencatat bahwa selain aganglionosis tersebut, berkurangnya imunoreaktivitas Peripherin dan berkurangnya batang saraf dengan NADPH-positif didapatkan pada pasien dengan TCA.²

Pada TCA, aktivitas AChE di biopsi rektal hisap menyajikan pola atipikal, berbeda dari yang klasik. Serat AChE positif dapat ditemukan di lamina propria serta mukosa muskularis. Namun, serat kolinergik menunjukkan kepadatan yang rendah dibandingkan dengan HSCR pada umumnya.¹¹

OUTCOME PASKAPEMBEDAHAN

Keberhasilan tatalaksana pada TCA bergantung pada diagnosis dini, dekompresi segera usus yang mengalami obstruksi dengan ileostomi, dan perhatian mendetil terhadap keseimbangan cairan dan nutrisi, dan pembedahan definitive Keterlambatan diagnosis umumnya menjadi penyebab utama morbiditas dan mortalitas.⁹

Tatalaksana TCA melibatkan dekompresi awal kolon dengan ostomy menggunakan usus berganglion paling distal pada periode neonatal. Hal ini biasanya diikuti dengan prosedur rekonstruksi kedua setelah anak telah memiliki waktu yang cukup untuk tumbuh dan nutrisi, cairan, dan kelainan



elektrolit dikoreksi.^{14,15}

Pembedahan merupakan satu-satunya tatalaksana definitif dari TCA. Tujuan dari tindakan pembedahan pada penyakit ini adalah untuk membuang segmen aganglionosis dan menjaga kualitas hidup pasien yang terlihat dari kontinensia fekal, pergerakan usus yang baik, dan tidak adanya gejala enterokolitis. Hingga saat ini, banyak teknik operasi yang berkembang, namun sebuah meta-analisis menyatakan bahwa tidak ada teknik operasi yang lebih superior dibandingkan teknik operasi lain untuk penyakit ini. Semua teknik operasi memiliki konsekuensi negatif pada kemampuan absorpsi nutrient, kontinensia, dan kualitas hidup pasien. Pasien berisiko mengalami komplikasi seperti *failure to thrive* (FTT), anemia, ketidakseimbangan elektrolit, dehidrasi, dan inkontinensia.⁵ Hal ini menyebabkan masih tingginya angka morbiditas paska pembedahan pada pasien TCA, meskipun akhir-akhir ini angka mortalitasnya telah menurun signifikan.²

Hilangnya seluruh kolon akan menyebabkan berkurangnya absorpsi cairan dan mempercepat pergerakan komponen isi usus. Hal ini akan mengakibatkan pasien yang telah menjalani tindakan operatif untuk TCA akan mengalami pergerakan dan pengosongan usus yang lebih cepat sehingga menyebabkan ekskoriasi perianal.^{5,6}

Pada studinya, Urla et al (2018) melakukan tindakan operatif kolektomi total dan ileoanal anastomosis pada pasien TCA, hasilnya menunjukkan frekuensi defekasi meningkat diawal paska operatif hingga 10-15 kali/hari sehingga menyebabkan ekskoriasi perianal. Namun frekuensi BAB menurun bertahap hingga rerata 5 kali/hari pada 78 bulan paska pembedahan.⁵ Penelitian lain terhadap 25 pasien TCA yang dilakukan oleh Anupama et al (2007) menunjukkan bahwa pasien mengalami perbaikan fungsi usus secara bertahap setelah 12-18 bulan paska pembedahan. Rerata frekuensi defekasinya berkurang secara bertahap.⁶ Salah satu dampak dari kolektomi total adalah gangguan penyerapan air dan peningkatan frekuensi defekasi, yang menjadi masalah jangka panjang.^{5,16} Namun, seiring berjalannya waktu menunjukkan adanya adaptasi dari ileum terminal dengan meningkatkan absorpsi air dan natirum.⁵

Laporan lain menunjukkan bahwa, pada evaluasi jangka panjang (2-3 tahun) paska pembedahan, meskipun pada 52% kasus didapatkan

kontrol yang baik terhadap pergerakan usus, namun sekitar 47% pasien masih mengalami gangguan pola defekasi, hingga menyebabkan defisiensi besi dan gangguan pertumbuhan pada pasien.² Salah satu faktor yang mempengaruhi hal tersebut adalah usia. Semakin muda usia anak pada pembedahan definitif, maka semakin baik hasil akhirnya dalam mengontrol defekasi.⁹

Selain itu juga FTT dilaporkan terjadi pada pasien yang menjalani kolektomi total. Derajat FTT berkorelasi dengan panjangnya segmen aganglionosis yang melibatkan ileum.^{5,7} Dimana pasien dengan keterlibatan ileum <10cm memiliki pertumbuhan dan perkembangan yang normal. Namun pada studi yang dilakukan oleh Urla et al (2018) didapatkan bahwa meskipun pasiennya memiliki TCA dengan keterlibatan ileum <10cm, pasien tersebut tetap mengalami pertumbuhan dan perkembangan yang tidak adekuat. Sehingga perlu tatalaksana dan pemantauan komprehensif agar pasien TCA yang telah menjalani pembedahan tidak jatuh dalam kondisi FTT.^{5,17}

Pasien yang menjalani kolektomi total juga dilaporkan mengalami defisiensi B12, hal ini dapat disebabkan karena penurunan kapasitas absorpsi akibat reseksi 16-60cm ileum terminal, pertumbuhan berlebih dari bakteri, atau intoleransi diet.⁵

Hirschsprungs associated enterocolitis (HAEC) tampaknya tetap menjadi masalah pada pasien dengan TCA, yang teridentifikasi pasca operasi pada sekitar 55,4% pasien. Ieiri et al. menunjukkan penurunan yang signifikan kejadian HAEC dalam beberapa tahun terakhir. Ini membutuhkan evaluasi hati-hati karena hal ini dapat berarti bahwa feses cair sering ditemui terkait dengan usus yang pendek.²

KESIMPULAN

Total colonic aganglionosis merupakan penyakit yang sulit untuk didiagnosis. Meskipun gambaran klinis dan radiologis dapat berguna dalam diagnosis, namun tidak ditemukan pada beberapa kasus. Meskipun banyak komplikasi, terutama paska operatif, sebagian besar pasien umumnya mengalami kemajuan bertahap dan menunjukkan *outcome* yang baik, meskipun angka morbiditasnya masih tinggi. Dewasa ini, peningkatan pada



perawatan suportif, deteksi dini dan tatalaksana yang tepat akan berdampak pada peningkatan kelangsungan hidup pasien dengan TCA.

DAFTAR PUSTAKA

1. Kartono D., Penyakit Hirschsprung : Perbandingan prosedur Swenson dan Duhamel modifikasi, Disertasi, Pascasarjana FKUI, 1993.
2. Moore S.W., Total colonic Aganglionosis and Hirschsprung's Disease: a Review. *Pediatr Surg Int.* 2015; 31:1-9.
3. Moore S.W., Total colonic Aganglionosis and Hirschsprung's Disease: Shades of the Same or Different?. *Pediatr Surg Int.* 2009;25:659-66.
4. Moore S.W., Zaahl M., Clinical And Genetic Differences In Total colonic Aganglionosis In Hirschsprung's Disease. *Journal of Pediatric Surgery.* 2009; 44: 1899-1903.
5. Urla C, Lieber J, Obermayr F, et al. Curgical Treatment of Children with Total colonic Aganglioosis: Functional and Metabolic Longterm Outcome. *BMC Surgery.* 2018; 18(58): 1-7. Available at: <https://bmcsurg.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s12893-018-0383-6.pdf>.
6. Anupama B, Zheng S, Xiao X. Ten-yer Experience in the Management of Total colonic Aganglionosis. *Journal of Pediatric Surgery.* 2007; 42: 1671-1676.
7. Raboei EH. Longterm Outcome of Total colonic Aganglionosis. *Pediatric Surgery.* 2018; 18:300-302.
8. Fonkalsrud, Hirschsprung's disease, Dalam: Zinner MJ, Swartz SI, Ellis H, editors. *Maingot's Abdominal Operation 10th ed*, New York: Prentice-Hall intl.inc., 1997.
9. Markham LA. Total colonic Aganglionosis: A Case Study. *Neonatal Network.* 2001; 20(2): 23-29.
10. Chandelia S, Nangia S, Saili A. Total colonic Aganglionosis-A Diagnosis Intricacy. *Indian J Pediatr.* 2012; 1-3.
11. Puri P., Hirschsprung's disease, dalam: *Newborn Surgery 3rd Edition*, Hodder Arnold, 2011.
12. Yan J, Sun J, Wu R, et al. Barium Enema Findings in Total colonic Aganglionosis: A Single-Center, Retrospective Study. *BMC Pediatrics.* 2020; 20(499): 1-8. Available at: <https://bmcpediatr.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s12887-020-02403-3.pdf>.
13. Kartono, D., Penyakit Hirschsprung, Jakarta : Sagung Seto, 2004.
14. Marquez T.T., Acton R.D., Hess D.J., Daniel S.C., Saltzman A., Comprehensive Review Of Procedures For Total colonic Aganglionosis. *Journal of Pediatric Surgery.* 2009; 44, 257-265.
15. Martin L.W., Surgical Management of Total colonic Aganglionosis, Presented at the Annual Meeting of the American Surgical Association. 1972.
16. Laughlin DM, Friedmacher F, Puri P. Total colonic aganglionosis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Long-term Clinical Outcome. *Pediatric Surgery International.* 2012; 28: 773-779.
17. Stenstrom P, Kyrklund K, Brautigam M, et al. Total colonic Aganglionosis: Multicentre Study of Surgical Treatment and Patient-Reported Outcomes up to Adulthood. *BJS Open.* 2020; 1-11.