

Artikel Penelitian

Perbedaan Profil Mikrobiota Usus pada Kasus *Hirschsprung*, *Hirschsprung-Associated Enterocolitis*, dan *Non-hirschsprung* *Differences in Intestinal Microbiota Profiles in Hirschsprung, Hirschsprung-Associated Enterocolitis, and Non-hirschsprung Cases*

Luluk Inggawati¹, Oei Thomas Sanjaya Wibowo², Dewi Santosaningsih³, Harun Al Rasyid⁴, Happy Kurnia Permatasari⁵, Wisnu Barlianto⁶, Respati Suryanto Dradjat⁷

¹ Divisi Bedah Anak, Departemen Bedah, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, Malang, Indonesia

² Departemen Bedah Umum, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang, Indonesia

³ Departemen Mikrobiologi Klinis, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, Malang, Indonesia

⁴ Departemen Ilmu Kesehatan Masyarakat, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang, Indonesia

⁵ Ilmu Biokimia dan Biomolekuler, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang, Indonesia

⁶ Departemen Anak, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang, Indonesia

⁷ Departemen Ortopedi dan Traumatologi, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, Rumah Sakit Umum Daerah Saiful Anwar Provinsi Jawa Timur

Diterima 13 November 2026; direvisi 18 Desember 2026; publikasi 29 Oktober 2026

INFORMASI ARTIKEL

Penulis Korespondensi:

Luluk Inggawati, Divisi Bedah Anak, Departemen Bedah, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, Malang, Jawa Timur, Indonesia

Email:

matahari63@ub.ac.id

ABSTRAK

Pendahuluan: Diperkirakan setiap tahun terdapat sekitar 939 bayi lahir dengan penyakit *Hirschsprung* (PH). *Hirschsprung-Associated Enterocolitis* (HAEC) merupakan komplikasi penyakit *Hirschsprung* yang menjadi penyebab morbiditas dan mortalitas tertinggi. Komposisi abnormal mikroorganisme usus merupakan salah satu faktor risiko terjadinya HAEC.

Tujuan: Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perbedaan rasio *Clostridium spp.*, *Escherichia coli*, serta profil filum mikrobiota usus pada kasus PH, HAEC, dan non-PH.

Metode: Penelitian *cross-sectional* ini melibatkan tiga kelompok, yaitu PH, HAEC, dan non-PH, masing-masing terdiri dari 6 pasien. Rasio bakteri *Clostridium spp.* dan *Escherichia coli* ditentukan dengan kultur fekes. Profil mikrobiota usus dianalisis menggunakan 16S rRNA sequencing. Analisis rasio komposisi mikrobiota usus dilakukan dengan perangkat lunak IBM SPSS 22.0 (Armonk, NY, USA).

Hasil: Diperoleh hasil yang signifikan pada persentase rasio *Escherichia coli/Clostridium spp.* di antara ketiga kelompok dengan nilai $p=0,017$. Pada perbandingan antarfilum, hanya Bacteroidetes yang menunjukkan perbedaan signifikan ($p=0,010$), sedangkan Actinobacteria, Firmicutes, dan Proteobacteria tidak ada perbedaan bermakna dengan masing-masing nilai $p=0,948$, $0,081$, dan $0,207$.

Kesimpulan: Perbedaan signifikan pada rasio *Escherichia coli/Clostridium spp.* dan filum Bacteroidetes antarkelompok mencerminkan adanya disbiosis mikrobiota usus yang berkaitan dengan HAEC.

Kata Kunci: Enterokolitis; *hirschsprung*; mikrobiota.

ABSTRACT

Background: It is estimated that approximately 939 babies are born each year with *Hirschsprung* disease. *Hirschsprung-Associated Enterocolitis* (HAEC) is a complication of HSCR and represents the leading cause of morbidity and mortality in these patients. An abnormal composition of intestinal microorganisms is one of the risk factors for the development of HAEC.

Aim: This study aims to determine the differences in the ratios of *Clostridium spp.* and *Escherichia coli*, as well as the intestinal microbiota phylum profiles, among HSCR, HAEC, and non-HSCR cases.



Methods: This cross-sectional study involved three groups, namely HSCR, HAEC, and non-HSCR, with six patients in each group. The ratio between *Clostridium* spp. and *Escherichia coli* was determined using stool culture. The intestinal microbiota profiles were analyzed through 16S rRNA sequencing. The composition ratios of gut microbiota were statistically analyzed using IBM SPSS version 22.0 (Armonk, NY, USA).

Results: A significant difference was found in the ratio of *Escherichia coli*/*Clostridium* spp. among the three groups ($p= 0.017$). Among the phyla, only Bacteroidetes showed a significant difference ($p= 0.010$), while Actinobacteria, Firmicutes, and Proteobacteria did not differ significantly, with p -values of 0.948, 0.081, and 0.207, respectively.

Conclusion: Significant differences in the *Escherichia coli*/*Clostridium* spp. ratio and the phylum Bacteroidetes among study groups reflect gut microbiota dysbiosis associated with HAEC.

Keywords: Enterocolitis; hirschsprung; microbiota.

PENDAHULUAN

Penyakit Hirschsprung (PH) adalah kelainan bawaan pada sistem saraf enterik yang ditandai dengan tidak adanya sel ganglion pada pleksus myenterik dan submukosa usus. Kelainan pada sistem saraf enterik menyebabkan obstruksi mekanik akibat kegagalan relaksasi selama proses peristaltik.^[1] Jangkauan insiden PH dilaporkan bervariasi antara 1 dari 2.000 hingga 1 dari 12.000 kelahiran hidup. Kementerian Kesehatan memperkirakan kasus PH di Indonesia sekitar 1:5.000 kelahiran hidup.^[2] Berdasarkan jumlah penduduk Indonesia tahun 2023 sebesar 275 juta jiwa dan angka kelahiran hidup sebanyak 17,07 per 1.000 penduduk, diperkirakan terdapat sekitar 939 kasus PH setiap tahunnya. Angka ini menunjukkan bahwa insiden PH di Indonesia (3,1 kasus per 10.000 kelahiran hidup) lebih tinggi dibandingkan dengan negara lain, yaitu 1,5 di Eropa, 2,1 di Afrika, dan 2,8 di Asia.^[3-6]

Hirschsprung-Associated Enterocolitis (HAEC) merupakan komplikasi PH yang menjadi penyebab morbiditas dan mortalitas tertinggi.^[7] HAEC dilaporkan terjadi pada 6–60% pasien PH sebelum operasi dan 25–42% setelah operasi.^[8-9] Komplikasi ini muncul pada setiap tahap kehidupan dan tidak sepenuhnya dapat dicegah oleh tindakan operatif, termasuk operasi definitif pengangkatan segmen aganglion.^[8-11]

Patogenesis HAEC hingga saat ini belum sepenuhnya dipahami. Beberapa teori yang dianut meliputi dismotilitas sistem saraf enterik, disbiosis mikrobiota, gangguan fungsi barier usus, serta kelainan respons imun mukosa.^[12, 8-9] Gangguan motilitas pada sistem saraf enterik (ENS) menyebabkan stasis dan disbiosis mikrobiota, yang kemudian memperlemah fungsi barier usus dan memicu respons inflamasi mukosa.^[8]

Mikrobiota usus terdiri dari berbagai spesies termasuk bakteri, jamur, dan virus.

Pada kondisi normal, Firmicutes dan Bacteroidetes mendominasi hingga 90% dari total mikrobiota usus, diikuti oleh beberapa filum lain seperti Actinobacteria, Proteobacteria, Fusobacteria, dan Verrucomicrobia.^[13] Fungsi mikrobiota usus adalah menjaga integritas barier epitel, mengatur respons imun, dan mendukung proses fisiologis inang.^[14-15] Terjadinya disbiosis yang ditandai dengan penurunan keanekaragaman spesies dan peningkatan patobion dapat memicu gangguan fungsi barier dan peradangan kronis.^[8]

Mikrobiota pada pasien PH ditemukan belum *mature* dan didominasi oleh Enterobacteria dan Bacilli.^[16] Pada kasus HAEC berulang, ditemukan ekspansi Proteobacteria yang menghasilkan lipopolisakarida proinflamasi.^[17] Disbiosis mikrobiota juga berhubungan dengan disregulasi sistem imun mukosa melalui aktivasi berlebih dari reseptor *Toll-Like Receptor 2* (TLR2) dan *Toll-Like Receptor 4* (TLR4) yang mengenali komponen mikroba seperti *Polysaccharide A* (PSA) dan *Lipopolysaccharide* (LPS).^[18]

Berdasarkan uraian di atas, dapat disimpulkan bahwa peran mikrobiota usus sangat krusial dalam patogenesis HAEC, terutama melalui mekanisme disbiosis dan gangguan interaksi imun-mukosa. Pemahaman mengenai keseimbangan mikrobiota penting untuk pengembangan strategi pencegahan serta terapi berbasis mikrobiota. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk menganalisis perbedaan rasio *Clostridium spp.* sebagai representasi dari filum Firmicutes dan *Escherichia coli* sebagai representasi dari filum Proteobacteria, serta menelaah profil filum mikrobiota usus pada pasien PH, HAEC, dan non-PH. Kajian ini diharapkan dapat memberikan kontribusi ilmiah dalam upaya mengurangi kejadian HAEC melalui pendekatan mikrobiologis, terutama dengan menyoroti rasio bakteri pada kasus PH, HAEC, dan non-PH.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan pendekatan *cross-sectional* yang dilakukan di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang, Indonesia, pada Januari–Juni 2023. Subjek penelitian terdiri dari tiga kelompok, yaitu pasien Hirschsprung (PH), Hirschsprung-associated enterocolitis (HAEC), dan non-PH, masing-masing berjumlah 6 bayi berusia 1 hari hingga 1 tahun. Kriteria eksklusi meliputi pasien bedah anak tanpa gejala PH, pasien yang telah menerima terapi antibiotik sebelum pengambilan sampel, serta pasien PH atau HAEC rawat jalan. Penelitian ini menggunakan teknik total sampling. Jumlah sampel terbatas karena hanya pasien yang bersedia dan memenuhi kriteria yang dapat ikut serta dalam periode penelitian.

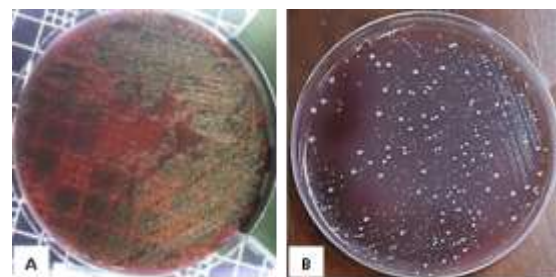
Sampel berupa feses yang tidak bercampur cairan dan tidak diambil dari popok, dikumpulkan menggunakan kateter urine dan spuit 50 mL, disimpan pada suhu 4°C tidak lebih dari 24 jam, dan dikirim dalam *cool box* ke Laboratorium Mikrobiologi RSUD Dr. Saiful Anwar untuk pemeriksaan lebih lanjut. Analisis mikrobiota usus dilakukan dengan mengukur rasio *Clostridium spp.* dan *Escherichia coli* melalui kultur feses, serta pemeriksaan 16S rRNA *sequencing* untuk menentukan komposisi bakteri.

Data dianalisis menggunakan uji one-way ANOVA dengan perangkat lunak IBM SPSS Statistics 22.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA). Penelitian ini telah memperoleh persetujuan etik dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan RSUD Dr. Saiful Anwar Malang (No. 400/246/K.3/102.7/2022), dengan persetujuan partisipasi diberikan secara verbal oleh orang tua atau wali sah peserta penelitian.

HASIL

Sebanyak 18 subjek penelitian dianalisis, dengan 6 bayi pada masing-masing kelompok PH, HAEC, dan non-PH. Mayoritas

subjek penelitian berjenis kelamin perempuan (61,11%) dan sebagian besar sampel feses diambil sebelum operasi (66,67%). Hasil perhitungan koloni (CFU/g) menunjukkan bahwa jumlah rata-rata *Escherichia coli* lebih tinggi pada kelompok PH ($3.001.966,667 \pm 3.747.763,046$) dibandingkan kelompok HAEC ($1.294.266,667 \pm 996.500,522$) dan non-PH ($1.612.583,333 \pm 787.322,069$). Sementara itu, jumlah rata-rata *Clostridium spp.* lebih tinggi pada kelompok HAEC ($133.833,333 \pm 297.920,804$) dibandingkan PH ($106.700 \pm 125.492,613$) dan non-PH ($13.183,333 \pm 15.238,812$). Hasil pertumbuhan koloni dapat dilihat pada Gambar 1.



Gambar 1. Pertumbuhan Koloni Mikrobiota. (A) *Escherichia coli*; (B) *Clostridium spp.*

Hasil uji perbandingan jumlah *Escherichia coli* dan *Clostridium spp.* antara kelompok PH, HAEC, dan non-PH tercantum pada Tabel 1. Tidak terdapat perbedaan bermakna pada jumlah *Escherichia coli* ($p=0,989$) dan *Clostridium spp.* ($p=0,260$) antara ketiga kelompok tersebut. Meskipun demikian, rasio *Escherichia coli/Clostridium spp.* lebih dari 1 pada seluruh kelompok, menunjukkan bahwa jumlah *Escherichia coli* melebihi jumlah *Clostridium spp.* Rasio tersebut ditemukan berbeda secara signifikan antara ketiga kelompok ($p=0,017$), dengan rasio yang lebih tinggi pada kelompok non-PH dibandingkan dengan dua kelompok lainnya.

Pada kelompok PH, urutan bakteri yang paling banyak ditemukan adalah *Acinetobacter baumannii* (67,50%) dan *Enterococcus hirae* (27,23%). Berbeda dengan kelompok HAEC, bakteri yang paling dominan

adalah *Bacteroides uniformis* (38,09%) dan *Klebsiella pneumoniae* (24,47%). Sedangkan pada kelompok non-PH, bakteri yang paling banyak ditemukan secara berurutan adalah *Klebsiella pneumoniae* (78,72%) dan *Streptococcus lactarius* (18,05%). Profil lengkap mikrobiota dari masing-masing kelompok tercantum pada Tabel 2.

Perbandingan mikrobiota usus berdasarkan filum pada kelompok PH, HAEC,

dan non-PH tercantum pada Tabel 3. Ditemukan bahwa hanya filum Bacteroidetes yang memiliki perbedaan signifikan antarkelompok penelitian. Sementara itu, filum Actinobacteria, Firmicutes, dan Proteobacteria tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna, dengan nilai p berturut-turut 0,948, 0,081, dan 0,207.

Tabel 1. Perbandingan Jumlah Koloni Bakteri antara Kelompok PH, HAEC, dan Non-PH

Bakteri	Median (min-max)			p-value
	PH	HAEC	Non-PH	
<i>Escherichia coli</i> (CFU/g)	1935000 (6800–1940000)	1930000 (7000–104960000)	1930000 (5500–1940000)	0,989
<i>Clostridium spp</i> (CFU/g)	0.00 (0,00–800000)	61300 (0,00–292000)	5550 (0,00 –36400)	0,260
% Rasio (<i>Escherichia coli</i> / <i>Clostridium</i>)	100 (69,39-100)	99,03 (234-100)	99,72 (98,15-100)	0,017

Tabel 2. Profil Mikrobiota

Filum	Spesies	PH	HAEC	Non-PH
Actinobacteria	<i>Bifidobacterium longum</i>	0,09%	0,00%	0,00%
	<i>Rothia mucilaginosa</i>	0,00%	0,00%	0,26%
	<i>Collinsella aerofaciens</i>	0,00%	3,59%	0,00%
Firmicutes	<i>Staphylococcus schweitzeri</i>	0,00%	0,16%	0,00%
	<i>Enterococcus hirae</i>	27.23%	0,12%	0,00%
	<i>Streptococcus agalactiae</i>	0,00%	0,03%	0,00%
	<i>Streptococcus lactarius</i>	0,25%	0,44%	18,05%
	<i>Streptococcus salivarius</i>	0,00%	0,32%	0,11%
	<i>Clostridium butyricum</i>	0,00%	0,07%	0,10%
	<i>Clostridium perfringens</i>	0,00%	0,00%	1,38%
	<i>Robinsoniella peoriensis</i>	0,00%	0,02%	0,00%
	<i>Clostridium difficile</i>	0,00%	0,80%	1,25%
	<i>Veillonella nakazawae</i>	0,00%	0,05%	0,07%
	<i>Bacteroides caccae</i>	0,00%	11,45%	0,00%
Bacteroidetes	<i>Bacteroides fragilis</i>	4,76%	0,00%	0,00%
	<i>Bacteroides humanifacis</i>	0,00%	0,02%	0,00%
	<i>Bacteroides uniformis</i>	0,00%	38,09%	0,00%
	<i>Bacteroides vulgatus</i>	0,00%	0,10%	0,00%
	<i>Bacteroides distasonis</i>	0,00%	4,18%	0,00%
	<i>Escherichia fergusonii</i>	0,00%	15,95%	0,04%
Proteobacteria	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0,04%	24,47%	78,72%
	<i>Klebsiella variicola</i>	0,00%	0,06%	0,00%
	<i>Kalamiella piersonii</i>	0,00%	0,01%	0,00%
	<i>Morganella morganii</i>	0,00%	0,01%	0,00%
	<i>Acinetobacter baumannii</i>	67,50%	0,00%	0,00%
	<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	0,00%	0,04%	0,00%
Lainnya	Lainnya	0,11%	0,01%	0,00%

Tabel 3. Perbandingan Filum Mikrobiota antara Kelompok PH, HAEC, dan Non-PH

Filum	Median (min-max)			p-value
	PH	HAEC	Non-PH	
Actinobacteria (CFU/g)	0,0 (0,0-1217,0)	2,0 (0,0-41,0)	0,0 (0,0-98,0)	0,948
Firmicutes (CFU/g)	31,5 (0,0-273,0)	0,0 (0,0-12339,0)	32,0 (90,0-6856,0)	0,081
Bacteroidetes (CFU/g)	727,5 (0,0-12930,0)	0,0 (0,0-2159,0)	0,0 (0,0-0,0)	0,010
Proteobacteria (CFU/g)	13,0 (0,0-8306,0)	0,0 (0,0-30587,0)	0,0 (0,0-29900,0)	0,207

PEMBAHASAN

Pada penelitian ini, tidak ditemukan perbedaan yang signifikan pada jumlah *Escherichia coli* dan *Clostridium spp.* antara kelompok penelitian. Namun demikian, rasio *Escherichia coli*/*Clostridium spp.* pada seluruh kelompok menunjukkan nilai lebih dari satu dan berbeda secara signifikan. Hal itu mengindikasikan dominasi relatif *Escherichia coli* dalam mikrobiota usus dengan rasio tertinggi ditemukan pada kelompok PH. *Escherichia coli* merupakan bakteri yang secara normal ditemukan di saluran pencernaan, terutama di usus.^[19] Pada pasien HAEC dan PH terjadi perubahan komposisi bakteri di saluran pencernaan, khususnya peningkatan jumlah *Escherichia coli*.^[20] Di sisi lain, *Clostridium spp.* juga merupakan bakteri normal dalam saluran pencernaan, namun jumlahnya relatif sedikit dibandingkan dengan bakteri lainnya.^[21] Dominasi *Escherichia coli* pada kelompok PH dalam penelitian ini dapat mencerminkan kondisi disbiosis awal, yang berpotensi berperan dalam menciptakan lingkungan usus yang rentan terhadap terjadinya enterokolitis. Sebaliknya, penurunan rasio *E. coli*/*Clostridium spp.* pada kelompok HAEC menunjukkan peningkatan relatif bakteri anaerob *Clostridium spp.* Kondisi ini mencerminkan lingkungan usus anaerob akibat stasis feces dan gangguan motilitas, yang diketahui berkontribusi terhadap inflamasi mukosa pada HAEC. Hal ini sejalan dengan studi yang me-

nyebutkan bahwa *Clostridium* dapat berperan dalam perkembangan HAEC dan PH.^[22]

Berdasarkan analisis kuantitatif pada tingkat filum, didapatkan perbedaan Bacteroidetes yang bermakna antar kelompok (CFU/g), dengan median tertinggi pada kelompok PH. Namun, pada tingkat spesies, kelompok HAEC menunjukkan keberadaan beberapa spesies dari filum Bacteroidetes. Temuan ini mengindikasikan bahwa HAEC ditandai oleh fragmentasi komunitas mikrobiota. Sejalan dengan temuan tersebut, sebuah studi menyebutkan keterlibatan Bacteroidetes sebagai patogen penyebab HAEC.^[9]

Selain itu, tidak ada perbedaan bermakna pada filum Actinobacteria, Firmicutes, dan Proteobacteria antara kelompok penelitian. Actinobacteria dan Firmicutes merupakan bagian dari flora normal saluran cerna yang berperan dalam pemeliharaan barier usus dan regulasi sistem imun,^[23,24] sedangkan Proteobacteria berperan dalam kolonisasi bakteri fakultatif anaerob dan modulasi lingkungan oksigen usus yang penting bagi fungsi saluran cerna.^[25] Meskipun tidak terdapat perbedaan kuantitatif filum, analisis tingkat spesies menunjukkan variasi komposisi mikrobiota antarkelompok. Secara keseluruhan, kelompok HAEC cenderung menunjukkan komunitas mikrobiota yang lebih heterogen tanpa dominasi filum yang stabil, mencerminkan fragmentasi komunitas mikrobiota. Kondisi inflamasi dan gangguan motilitas usus pada HAEC

diduga menciptakan lingkungan yang tidak mendukung keseimbangan mikrobiota, sehingga berkontribusi terhadap disbiosis kompleks. Temuan ini konsisten dengan laporan sebelumnya yang menyebutkan keterlibatan berbagai filum dan spesies bakteri dalam patogenesis HAEC, meskipun perubahan kuantitatif filum tidak selalu konsisten.^[20,25]

Perbedaan profil mikrobiota usus dapat terjadi karena beberapa faktor sebagaimana dijelaskan pada penelitian-penelitian sebelumnya. Proses kolonisasi mikrobiota usus dimulai sejak dalam kandungan oleh mikrobiota yang terdapat dalam cairan amnion dan plasenta.^[26] Sebuah penelitian sebelumnya menyatakan bahwa metode persalinan memengaruhi perkembangan mikrobiota usus pada awal kehidupan. Bayi yang lahir secara normal memiliki mikrobiota usus yang didominasi oleh *Lactobacillus* dan *Prevotella* yang berasal dari mikrobiota vagina ibu, sedangkan bayi yang lahir melalui operasi sesar memperoleh mikrobiota dari kulit ibu, sehingga didominasi oleh *Streptococcus*, *Corynebacterium*, dan *Propionibacterium*.^[27] Komposisi susu (ASI maupun susu formula) juga memengaruhi pembentukan awal mikrobiota usus.^[28] Hal ini didukung oleh penelitian sebelumnya yang menunjukkan bahwa pada bayi yang mengonsumsi ASI, spesies yang mendominasi mikrobiota usus adalah *Lactobacillus* dan *Bifidobacterium*. ASI sendiri mengandung oligosakarida yang mudah diuraikan oleh spesies tersebut, menghasilkan peningkatan asam lemak rantai pendek yang berperan dalam mengarahkan sistem imun untuk meningkatkan ekspresi imunoglobulin G. Sementara itu, pada bayi yang mengonsumsi susu formula, didominasi *Enterococcus*, *Enterobacteriaceae*, *Bacteroides*, *Clostridia*, dan *Streptococcus*.^[29] Mikrobiota primer yang diperoleh selama masa bayi dapat berperan penting dalam pembentukan kekebalan awal selama masa pertumbuhan bayi, sehingga komposisi mikrobiota primer

pada periode ini sangat penting untuk melindungi bayi dari penyakit yang berkaitan dengan lemahnya sistem imun.^[28] Penelitian sebelumnya juga membandingkan populasi mikrobiota usus dan respons imun mukosa antara bayi yang diberi ASI dan susu formula, dan ditemukan bahwa pemberian ASI menghasilkan populasi yang lebih stabil serta respons imun mukosa yang lebih baik.^[30]

Faktor lain yang dapat memengaruhi perbedaan profil mikrobiota usus adalah penggunaan antibiotik. Penggunaan antibiotik diibaratkan seperti pedang bermata dua: di satu sisi dapat menghancurkan mikroba patogen, namun di sisi lain juga dapat memusnahkan mikroba menguntungkan secara tidak selektif, sehingga menyebabkan hilangnya mikrobiota usus atau yang disebut dengan disbiosis serta memungkinkan pertumbuhan mikroba yang tidak diinginkan.^[31]

Keterbatasan dalam penelitian ini adalah jumlah subjek relatif sedikit sehingga dapat memengaruhi kekuatan statistik dalam deteksi perbedaan antarkelompok serta membatasi generalisasi hasil. Selain itu, faktor-faktor yang dapat memengaruhi profil mikrobiota usus pada pasien tidak dapat dikendalikan sepenuhnya oleh peneliti. Oleh karena itu, hasil penelitian ini perlu diinterpretasikan secara hati-hati dan dipandang sebagai temuan eksploratif yang memerlukan konfirmasi melalui studi dengan ukuran sampel yang lebih besar di masa mendatang.

SIMPULAN

Penelitian ini menunjukkan adanya perbedaan signifikan pada rasio *Escherichia coli/Clostridium spp.* antarkelompok penelitian, yang mencerminkan ketidakseimbangan mikrobiota usus pada tingkat bakteri tertentu. Selain itu, ditemukan perbedaan bermakna pada filum Bacteroidetes. Secara keseluruhan, temuan ini mengindikasikan bahwa disbiosis pada HAEC tampak pada perubahan rasio bakteri

spesifik dan filum tertentu, bukan sebagai perubahan menyeluruh pada seluruh filum mikrobiota usus.

CONFLICT OF INTEREST

None.

ACKNOWLEDGEMENT

None.

DAFTAR PUSTAKA

1. Heuckeroth RO. Hirschsprung disease-Integrating basic science and clinical medicine to improve outcomes. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018;15(3):152-67. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2017.149>
2. Kemenkes. Pedoman nasional pelayanan kedokteran tata laksana penyakit Hirschsprung. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2017.
3. Amiel J, Lantieri F, Burzynski G, Borrego S, Pelet A, Arnold S, *et al*. Hirschsprung disease, associated syndromes and genetics: a review. *J Med Genet*. 2008;45(1):1-14. <https://doi.org/10.1136/jmg.2007.053959>
4. Tam PKH, Tang CSM, Garcia-Barcelo MM. Genetic of Hirschsprung's Disease. In: Puri P, editor. *Hirschsprung's Disease and Allied Disorders*. 4th ed. Cham: Springer; 2019. p.121-31. <https://doi.org/10.1007/978-3-030-15647-3>
5. Gunadi, Karina SM, Dwihantoro A. Outcomes in patients with Hirschsprung disease following definitive surgery. *BMC Res Notes*. 2018;11(1):1-5. <https://doi.org/10.1186/s13104-018-3751-5>
6. Gunadi, Kalim AS, Marcellus, Budi NYP, Iskandar K. The impact of NRG1 expressions and methylation on multifactorial Hirschsprung disease. *BMC Pediatr*. 2022;22(1):1-5. <https://doi.org/10.1186/s12887-022-03287-1>
7. Puri P, Höllwarth M. Pediatric Surgery: Diagnosis and Management. 1st ed. Berlin: Springer; 2009. <https://doi.org/10.1007/978-3-540-69560-8>
8. Lewit RA, Kuruvilla KP, Fu M, Gosain A. Current understanding of Hirschsprung-associated enterocolitis: Pathogenesis, diagnosis and treatment. *Semin Pediatr Surg*. 2022;31(2):151162. <https://doi.org/10.1016/j.sempedsurg.2022.151162>
9. Li S, Zhang Y, Li K, Liu Y, Chi S, Wang Y, *et al*. Update on the Pathogenesis of the Hirschsprung-Associated Enterocolitis. *Int J Mol Sci*. 2023;24(5):4602. <https://doi.org/10.3390/ijms24054602>
10. Langer JJ. Hirschsprung disease. In: St. Peter SD, editor. *Holcomb and Ashcraft's Pediatric Surgery*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier; 2020. p.557-76.
11. Parahita IG, Makhmudi A, Gunadi. Comparison of Hirschsprung-associated enterocolitis following Soave and Duhamel procedures. *J Pediatr Surg*. 2018;53(7):1351-4. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2017.07.010>
12. Veras LV, Gosain A. Hirschsprung-Associated Enterocolitis. In: Puri P, editor. *Hirschsprung's Disease and Allied Disorders*. 4th ed. Cham: Springer; 2019. p.209-23. <https://doi.org/10.1007/978-3-030-15647-3>
13. Rinninella E, Raoul P, Cintoni M, Franceschi F, Miggiano GAD, Gasbarrini A, *et al*. What is the healthy gut microbiota composition? A changing ecosystem across age, environment, diet, and diseases. *Microorganisms*. 2019;7(1):4. <https://doi.org/10.3390/microorganisms7010014>
14. Ghosh S, Whitley CS, Haribabu B, Jala VR. Regulation of intestinal barrier function by microbial metabolites. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2021;11(5):1463-82. <https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2021.02.007>
15. Boyapati RK, Dorward DA, Tamborska A, Kalla R, Ventham NT, Doherty MK, *et al*. Mitochondrial DNA is a pro-inflammatory damage-associated molecular pattern released during active IBD. *Inflamm Bowel Dis*. 2018;24(10):2113-22. <https://doi.org/10.1093/ibd/izy095>
16. O'Donnell AM, Montedonico S, Puri P. Pathophysiology of Hirschsprung's Disease. In: Puri P, editor. *Hirschsprung's Disease and Allied Disorders*. 4th ed. Cham: Springer; 2019. p.153-66. <https://doi.org/10.1007/978-3-030-15647-3>
17. Neuvonen MI, Korpela K, Kyrklund K, Salonen A, de Vos W, Rintala RJ, *et al*. Intestinal microbiota in Hirschsprung disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018;67(5):594-600. <https://doi.org/10.1097/mpg.0000000000001999>
18. Yue B, Luo X, Yu Z, Mani S, Wang Z, Dou W. Inflammatory bowel disease: A potential result from the collusion between gut microbiota and mucosal immune system. *Microorganisms*. 2019;7(10):440. <https://doi.org/10.3390/microorganisms7100440>
19. Martinson JNV, Walk ST. Escherichia coli residency in the gut of healthy human adults. *EcoSal Plus*. 2020;9(1):1-27. <https://doi.org/10.1128/ecosalplus.ESP-0003-2019>
20. Chantakhov S, Khorana J, Tepmalai K, Boonchooduang N, Chattipakorn N, Chattipakorn SC. Alterations of gut bacteria in Hirschsprung disease and Hirschsprung-associated enterocolitis. *Microorganisms*. 2021;9(11):2241. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9112241>
21. Bien J, Palagani V, Bozko P. The intestinal microbiota dysbiosis and Clostridium difficile infection: is there a relationship with inflammatory bowel disease? *Ther Adv Gastroenterol*. 2013;6(1):53-90. <https://doi.org/10.1177/1756283X12454590>
22. Jiao CL, Chen XY, Feng JX. Novel insights into the pathogenesis of Hirschsprung's-associated enterocolitis. *Chin Med J*. 2016;129(12):1491-7. <https://doi.org/10.4103/0366-6999.183433>

23. Sharma S, Hashmi MF, Valentino DJ. Actinomy-
cosis. StatPearls [Internet]. Treasure Island
(FL): StatPearls Publishing; 2023.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482151/>
24. Abu-Sbeih H, Wang Y. Gut microbiome and im-
mune checkpoint inhibitor-induced enterocolitis.
Dig Dis Sci. 2020;65(3):797-9.
<https://doi.org/10.1007/s10620-020-06103-x>
25. Shin NR, Whon TW, Bae JW. Proteobacteria: mi-
crobial signature of dysbiosis in gut microbiota.
Trends Biotechnol. 2015;33(9):496-503.
<https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2015.06.011>
26. Collado MC, Rautava S, Aakko J, Isolauri E,
Salminen S. Human gut colonisation may be in-
itiated in utero by distinct microbial communi-
ties in the placenta and amniotic fluid. *Sci Rep*.
2016;6:23129.
<https://doi.org/10.1038/srep23129>
27. Wang K, Xia X, Sun L, Wang H, Li Q, Yang Z, *et al*.
Microbial diversity and correlation between
breast milk and the infant gut. *Foods*.
2023;12(9):1740.
<https://doi.org/10.3390/foods12091740>
28. Groer MW, Luciano AA, Dishaw LJ, Ashmeade
TL, Miller E, Gilbert JA. Development of the pre-
term infant gut microbiome: a research prior-
ity. *Microbiome*. 2014;2:38.
<https://doi.org/10.1186/2049-2618-2-38>
29. Notarbartolo V, Giuffrè M, Montante C, Corsello
G, Carta M. Composition of human breast milk
microbiota and its role in children's health. *Pe-
diatr Gastroenterol Hepatol Nutr*.
2022;25(3):194-210.
<https://doi.org/10.5223/pghn.2022.25.3.194>
30. Ma J, Li Z, Zhang W, Zhang C, Zhang Y, Mei H, *et al*.
Comparison of gut microbiota in exclusively
breast-fed and formula-fed babies: a study of 91
term infants. *Sci Rep*. 2020;10(1):15792.
<https://doi.org/10.1038/s41598-020-72635-x>
31. Klingensmith NJ, Coopersmith CM. The gut as
the motor of multiple organ dysfunction in crit-
ical illness. *Crit Care Clin*. 2016;32(2):203-12.
<https://doi.org/10.1016/j.ccc.2015.11.004>