

**KEDOKTERAN PRESISI PENYAKIT GENETIK
KOMPLEKS HIRSCHSPRUNG BERBASIS
GENOMIK**



UNIVERSITAS GADJAH MADA

**Pidato Pengukuhan Jabatan Guru Besar
dalam Bidang Bedah Anak
pada Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat,
dan Keperawatan
Universitas Gadjah Mada**

**Disampaikan pada Pengukuhan Guru Besar
Universitas Gadjah Mada
pada Tanggal
14 September 2023
di Yogyakarta**

**oleh:
Prof. dr. Gunadi, Ph.D, Sp.BA, Subsp.D.A.(K)**

Bismillahirrahmaanirrahim
Assalamualaikum warahmatullahi wabarakatuh
Salam sehat dan sejahtera untuk kita semua

Yang saya hormati,
Ketua, Sekretaris, dan Anggota Majelis Wali Amanat Universitas
Gadjah Mada;
Rektor dan para Wakil Rektor Universitas Gadjah Mada;
Ketua, Sekretaris, dan Anggota Senat Akademik Universitas
Gadjah Mada;
Ketua, Sekretaris, dan Anggota Dewan Guru Besar Universitas
Gadjah Mada;
Ketua, Sekretaris, dan Anggota Senat Fakultas Kedokteran, Kesehatan
Masyarakat, dan Keperawatan, Universitas Gadjah Mada;
Dekan dan para Wakil Dekan Fakultas Kedokteran, Kesehatan
Masyarakat, dan Keperawatan, Universitas Gadjah Mada;
Para Dekan, Wakil Dekan, Ketua, dan Sekretaris Departemen di
lingkungan Universitas Gadjah Mada;
SegeNap Sivitas Akademika Universitas Gadjah Mada;
Para tamu undangan, para dosen, teman sejawat, sanak keluarga, dan
hadirin sekalian yang berbahagia.

Puji syukur ke hadirat Allah SWT., yang senantiasa melimpahkan rahmat dan karunia bagi kita semua sehingga pada pagi hari yang berbahagia ini kita dapat hadir, baik luring di Balai Senat maupun daring melalui kanal YouTube, pada Upacara Pengukuhan Guru Besar Universitas Gadjah Mada dalam keadaan sehat walafiat.

Perkenankan saya mengucapkan terima kasih yang tidak terhingga kepada Rektor Universitas Gadjah Mada yang telah memberikan kehormatan kepada saya untuk menyampaikan pidato pengukuhan sebagai Guru Besar dalam bidang Ilmu Bedah Anak yang berjudul:

**Kedokteran Presisi Penyakit Genetik Kompleks Hirschsprung
Berbasis Genomik**

Hadirin yang saya muliakan,

Salah satu target *Sustainable Development Goals* (SDGs) adalah menurunkan angka kematian bayi baru lahir (neonatus) sebesar minimal 12 per 1.000 kelahiran hidup dan anak berusia di bawah 5 tahun sebesar minimal 25 per 1.000 kelahiran hidup. Kelainan kongenital (bawaan) merupakan salah satu penyumbang signifikan angka kematian neonatus dan anak berusia di bawah 5 tahun. Penyakit Hirschsprung (HSCR) merupakan kelainan kongenital terbanyak yang ditangani oleh spesialis bedah anak, khususnya di Indonesia. HSCR merupakan penyakit genetik kompleks akibat tidak terbentuknya sistem saraf intestinal (*enteric nervous system*, ENS) sehingga menyebabkan gangguan defekasi (ileus fungsional) pada anak. HSCR dapat menimbulkan komplikasi fatal yaitu enterocolitis (*Hirschsprung-associated enterocolitis*, HAEC). Kejadian HAEC dapat dicegah jika diagnosis HSCR ditegakkan secara dini dan terapi definitif operasi *pull-through* dilakukan lebih awal.

Pada era kedokteran presisi (*precision medicine*), terapi penyakit dilakukan dengan pendekatan berbasis genomik. Pendekatan kedokteran presisi dibedakan berdasarkan klasifikasi penyakit genetik yaitu Mendelian atau genetik kompleks. HSCR merupakan penyakit genetik kompleks sehingga pendekatan kedokteran presisi menekankan pada stratifikasi risiko penyakit (*disease risk stratification*). Dengan memahami stratifikasi risiko HSCR, maka dokter spesialis bedah anak dapat memberikan edukasi kepada orang tua pasien secara lebih tepat dan komprehensif, sehingga kesadaran orang tua akan pentingnya diagnosis dini HSCR menjadi meningkat.

Dalam kesempatan ini, izinkanlah saya memulai paparan tentang HSCR sebagai model integrasi genetik molekuler dengan bedah anak, dilanjutkan dengan pengembangan sistem skoring HAEC, serta kedokteran presisi dalam manajemen HSCR.

Hadirin yang saya hormati,

Penyakit Hirschsprung sebagai Model Integrasi Genetik Molekuler dengan Bedah Anak

Penyakit Hirschsprung (HSCR) adalah penyakit kongenital yang ditandai dengan tidak adanya sel ganglion plexus submucosa (*Meissner*) dan myenterikus (*Auerbach*) pada saluran pencernaan yang menyebabkan gangguan defekasi (ileus fungsional) pada anak. Hal ini disebabkan karena gangguan migrasi sel krista neuralis (*neural crest*

cells, NCCs) pada minggu ke-5 dan 12 masa kehamilan selama perkembangan ENS (Tang et al., 2023; Karim et al., 2021).

HSCR merupakan salah satu kelainan kongenital gastrointestinal yang paling sering ditemukan pada bayi baru lahir, dengan insidensi global diperkirakan 1:5.000 kelahiran hidup dan lebih sering ditemukan pada laki-laki (4:1) (Puri et al., 2019). Menariknya, insidensi HSCR di Indonesia lebih tinggi dibandingkan populasi lain sebesar 1:3.250 kelahiran hidup (Gunadi et al., 2018). Hal ini diperkirakan berhubungan dengan frekuensi *common variants RET* rs2435357 dan rs2506030 pada populasi kontrol di Indonesia lebih tinggi dibandingkan populasi lain (Gunadi et al., 2019; 2014).

Secara umum, HSCR diklasifikasikan menjadi HSCR *short-segment* (80%) dimana segmen aganglion tidak melebihi kolon sigmoid, HSCR *long-segment* (20% kasus) dimana segmen aganglion melebihi fleksura lienalis, dan *total colonic aganglionosis* (TCA, 3-8% kasus), dimana semua kolon tidak mempunyai sel ganglion. Penelitian di Indonesia menunjukkan sebagian besar penderita HSCR adalah *short-segment* (80%), sedangkan *long-segment* dan TCA dijumpai pada 15% dan 7% penderita (Gunadi et al., 2023).

Sebagian besar HSCR merupakan kasus *isolated* (70%), 12% kasus disertai abnormalitas kromosom, dan 18% kasus disertai kelainan kongenital lain. Selain itu, HSCR bisa diklasifikasikan menjadi sporadik dan familial (20%) (Tam dan Garcia-Barceló, 2009; Tang et al., 2023). HSCR familial umumnya terjadi pada penderita perempuan dan tipe TCA. Sindrom Down (Trisomy 21) dijumpai pada 2-10% pasien HSCR. Data di Yogyakarta menunjukkan bahwa frekuensi HSCR yang disertai dengan sindrom Down adalah 12% (Gunadi et al., 2020), dan hanya dijumpai 1 kasus familial dari 67 kasus HSCR (Gunadi et al., 2018).

HSCR adalah penyakit genetik kompleks. Beberapa bukti HSCR adalah penyakit genetik antara lain: 1) angka kesintasan pasien HSCR menjadi lebih tinggi setelah ditemukan teknik *pull-through* pada tahun 1948, sehingga tercipta kondisi untuk menemukan adanya transmisi HSCR familial; 2) peningkatan risiko pada saudara pasien untuk menderita HSCR dibandingkan populasi umum; 3) adanya rasio HSCR yang tidak seimbang antara laki-laki dan perempuan; 4) hubungan HSCR dengan penyakit genetik lain seperti sindrom malformasi atau anomali kromosom; dan 5) adanya beberapa hewan coba kolon aganglionosis yang menunjukkan tipe pewarisan Mendelian (Tam dan

Garcia-Barceló, 2009).

Konsep kompleksitas genetik pada HSCR dapat dipahami dengan mempelajari kejadian molekular dan selular selama perkembangan ENS selama embriogenesis. Sel ganglion pada ENS yang sudah berkembang dengan sempurna berasal dari NCCs vagus tabung neuralis. Keseluruhan proses diregulasi oleh sinyal molekular spesifik NCCs dan lingkungan intestinal, dan keberhasilan kolonisasi intestinal tergantung pada sinkronisasi dan keseimbangan rangkaian sinyaling terkait. Perubahan DNA pada gen-gen yang mengkode molekul sinyaling tersebut dapat mengganggu proses kolonisasi, dan menjadi etiologi primer HSCR. Sehingga fenotipe HSCR bisa diakibatkan karena: 1) perubahan tunggal DNA (*rare variant*) yang berat pada gen utama pengkode molekul krusial; 2) gabungan efek beberapa *common variants* pada beberapa gen; 3) kombinasi keduanya. Adanya individu yang tidak menunjukkan fenotipe HSCR meskipun membawa *variant* pada gen utama mendukung hipotesis efek kompensasi oleh gen lain dan menekankan sifat HSCR sebagai penyakit poligenik. HSCR menjadi model kelainan poligenik dimana fenotipe dan tipe transmisi diakibatkan oleh interaksi antara gen-gen yang berbeda (Tam dan Garcia-Barceló, 2009).

Saat ini, setidaknya terdapat 24 gen yang berhubungan dengan patogenesis HSCR (Tilghman *et al.*, 2019; Alves *et al.*, 2013). Gen-gen ini mengkode protein-protein yang esensial untuk perkembangan ENS dan dapat diklasifikasikan ke dalam 4 jalur utama: (1) Jalur *RET* (*RET*, *GFR α 1*, *GDNF*, *NTN*, *PSP*); (2) Jalur *EDNRB* (*EDNRB*, *EDN3*, *ECE-1*); (3) Faktor-faktor transkripsi yang mempengaruhi jalur *RET* dan/atau *EDNRB* (*SOX10*, *ZFXHIB*, *PHOX2B*); dan (4) Jalur *SEMA3* (Tilghman *et al.*, 2019; Alves *et al.*, 2013). Gen-gen ini berperan dalam sekitar 72% kasus HSCR, dengan penelitian terbaru memperkirakan 63% pasien memiliki *variants* pada jaringan regulasi *RET* (Tilghman *et al.*, 2019; Alves *et al.*, 2013; Karim *et al.* 2021).

Indonesia, merupakan salah satu populasi yang paling beragam secara etnis di dunia, dengan jumlah lebih dari 400 etnis (Gunadi *et al.*, 2014). Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa terdapat perbedaan perbedaan genetik yang unik antar populasi di Asia. Salah satu penelitian kami menunjukkan pengaruh *common variants SEMA3* rs117660001 dan *NRG1* rs7835688 pada patogenesis HSCR bergantung pada karakteristik genetik populasi (Gunadi *et al.*, 2014; 2016; 2023).

Frekuensi alel risiko (T) *common variant RET* rs2435357 dan alel

risiko (G) rs2506030 pada populasi kontrol di Indonesia (50% dan 67%) (Gunadi et al., 2014; 2016; 2019; Iskandar et al., 2022) lebih tinggi dibandingkan dengan populasi kontrol di Eropa (25% dan 39%) dan Afrika (1% dan 9%) (*The 1000 Genomes Project Consortium*, 2010).

Frekuensi alel risiko *SEMA3* rs12707682 (alel C) dan rs 2583147 (alel T) lebih tinggi pada kasus (53% dan 23%), dibandingkan dengan kontrol (42% dan 13%), namun, perbedaan frekuensi ini tidak signifikan ($p=0,06$ dan $0,023$). Temuan ini konsisten dengan hasil uji disequilibrium transmisi (*transmission disequilibrium test*, TDT) ($p=0,041$ dan $0,11$). Selanjutnya, frekuensi alel risiko *SEMA3* rs11766001 pada kasus HSCR dan kontrol adalah 1,7% dan 0,8%. Sehingga bisa disimpulkan bahwa *variant SEMA3* rs12707682 dan rs1583147 bukan merupakan fakto risiko yang sering ditemukan pada kasus HSCR di Indonesia. Kelangkaan *variant SEMA3* rs 11766001 di populasi Indonesia kemungkinan karena efek *founder* (Gunadi et al., 2016).

Penelitian kami lainnya mengidentifikasi dua *variants* pada gen *SEMA3C*: p.Val337Met (rs1527482) dan p.Val579= (rs2272351). *Variant* rs1527482 (A) secara signifikan lebih banyak ditemukan pada pasien HSCR (9,1%) dibandingkan dengan kontrol etnis Asia Selatan di database 1000 Genomes (4,7%) dan Exome Aggregation Consortium (ExAC; 3,5%). Analisis bioinformatika memprediksi bahwa varian ini dipertahankan selama proses evolusi dan mengganggu fungsi protein *SEMA3C*. Meskipun frekuensi varian lainnya, rs2272351 (G), juga berbeda secara signifikan pada pasien HSCR di Indonesia (27,3%) dibandingkan dengan kontrol etnis Asia Selatan berdasarkan data 1000 Genomes (6,2%) dan ExAC (4,6%), namun varian ini adalah varian sinonim dan tidak mempengaruhi fungsi protein *SEMA3C*.

Analisis gen *SEMA3D* menunjukkan tidak ditemukan *rare variant* pada pasien HSCR kami, kecuali satu *common variant* pada ekson 17, p.Lys701Gln (rs7800072). Frekuensi alel risiko (C) pada rs7800072 di antara pasien HSCR (23%) serupa dengan yang dilaporkan untuk kontrol keturunan Asia Timur 1000 Genomes (27%) dan ExAC (28%) ($p=0,49$ dan $0,41$). Selain itu, terdapat perbedaan yang signifikan pada ekspresi *SEMA3D* antara pasien HSCR dan kontrol ($p=0,04$) (Gunadi et al., 2020).

Analisa gen *NRG1* mengidentifikasi satu *rare variant*, c397G>C (p.V133L), dan tiga *common variants*, rs7834206, rs3735774, and rs75155858. Variant p.V133L diprediksi berada pada regio konservasi

mamalia tingkat tinggi, bertumpang tindih dengan penanda histon promotor dan *enhancer* pada jaringan pencernaan dan otot polos, serta berpotensi mengubah motif pengikatan faktor transkripsi *AP-4*, *BDP1_disc3*, *Egr-1_known1*, *Egr-1_known4*, *HEN1_2*. Variant p.V133 L ini tidak ditemukan pada 92 kontrol non-HSCR. Selain itu, variant rs7834206 berhubungan dengan HSCR ($p=0,037$) (Gunadi et al., 2018)

Karena frekuensi *rare variant* pada gen *NRG1* sangat jarang pada pasien HSCR di Indonesia, kami meneliti pengaruh ekspresi *NRG1* dan pola metilasinya pada patogenesis HSCR. Hasil penelitian kami menunjukkan peningkatan ekspresi *NRG1* tipe I, II, dan III (17,2-, 3,2-, dan 7,2-kali) pada kolon ganglionik pasien HSCR dibandingkan sampel kolon kelompok kontrol (tipe I: $13,32 \pm 1,65$ vs. $17,42 \pm 1,51$, $p < 0,01$; tipe II: $13,73 \pm 2,02$ vs. $16,29 \pm 2,19$, $p < 0,01$; tipe III: $13,47 \pm 3,01$ vs. $16,32 \pm 2,58$, $p=0,03$); sementara hanya tipe I (7,7-kali) dan isoform *HRGβ1/HRG* (3,3-kali) yang ekspresinya meningkat secara signifikan pada kolon aganglionik dibandingkan dengan kontrol (tipe I: $14,47 \pm 1,66$ vs. $17,42 \pm 1,51$, $p < 0,01$; *HRGβ1/HRGβ2*: $13,62 \pm 3,42$ vs. $14,75 \pm 1,26$, $p=0,01$). Kami juga mengidentifikasi bahwa frekuensi *NRG1* yang termetilasi parsial lebih tinggi pada kolon ganglionik (81%) dan aganglionik (75%) dibandingkan dengan kontrol (59%). Sehingga bisa disimpulkan bahwa ekspresi *NRG1* kemungkinan berhubungan dengan pola metilasinya.

MicroRNA (miRNA) telah dihubungkan dengan patogenesis HSCR, namun hasil penelitian-penelitian sebelumnya masih kontroversial. Penelitian kami menunjukkan bahwa ekspresi *miRNA-206* meningkat (2-kali) pada kolon ganglionik dan menurun (0,5-kali) pada kolon aganglionik dibandingkan dengan kelompok kontrol (ΔC_T : $12,4 \pm 3,0$ vs. $14,1 \pm 3,9$ vs. $13,1 \pm 2,7$), namun perbedaan ini tidak signifikan ($p=0,48$ dan $0,46$). Menariknya, ekspresi *FNI* (target *miRNA-206*) meningkat secara signifikan pada colon ganglionik (38- fold) dan aganglionik (18-kali) dibandingkan dengan kelompok kontrol (ΔC_T : $5,7 \pm 3,0$ vs. $6,8 \pm 2,3$ vs. $11,0 \pm 5,0$; $p=0,001$ and $p=0,038$). Sedangkan ekspresi *SDPR* dan *PAX3* tidak berbeda signifikan antara kelompok colon ganglionik, aganglionik, dan kontrol ($p > 0,05$) (Gunadi et al., 2019).

Pemeriksaan histopatologi melalui biopsi rektum *full thickness* merupakan baku emas untuk mengkonfirmasi diagnosi HSCR. Pengecatan dengan hematoksilin & eosin (H&E) rutin digunakan untuk

mengidentifikasi aganglionosis dan hipertrofi serabut saraf pada pasien HSCR (Martucciello et al., 2008). Beberapa pengecatan imunohistokimia (IHK) digunakan untuk meningkatkan akurasi diagnosis HSCR antara lain calretinin dan S100 (de Arruda Lourenção et al., 2014; Holland et al., 2010; Setiadi et al., 2017). H&E memiliki akurasi yang cukup baik untuk diagnosis HSCR dibandingkan dengan baku emas IHK S100 dengan nilai sensitivitas, spesifisitas, nilai duga positif, nilai duga negatif, dan akurasi sebesar 80% (interval kepercayaan (IK) 95%: 0,51-0,95), 75% (IK 95%: 0,36-0,96), 85,7% (IK 95%: 0,56-0,98), 66,7% (IK 95%: 0,31-0,91), dan 78,3% (IK 95%: 0,58-0,90) (Setiadi et al., 2017). Selain itu, penggunaannya relatif lebih mudah dan lebih terjangkau sehingga sangat sesuai untuk digunakan di negara-negara berkembang dengan keterbatasan sumber daya seperti di berbagai daerah di Indonesia (Setiadi et al., 2017).

Terapi definitif HSCR adalah operasi *pull-through* dengan membuang bagian usus yang tidak berganglion serta menyambung usus yang berganglion dengan anus. Beberapa metode *pull-through* yang dikembangkan antara lain Duhamel, Soave, transanal endorectal (TEPT), transanal Swenson-like, dan laparoskopik *pull-through* (Naisya et al., 2023).

Hadirin yang saya hormati,

Pengembangan Sistem Skoring *Hirschsprung-associated enterocolitis*

Luaran fungsional pasca *pull-through* antara lain gejala obstruksi persisten, soiling, konstipasi, dan *Hirschsprung-associated enterocolitis* (HAEC). Manajemen HSCR tidak hanya tindakan operasi, namun juga meliputi tim multidisiplin dan jangka panjang, khususnya untuk mencegah dan menangani komplikasi yang fatal seperti HAEC (Bjornland et al., 2017; Gunadi et al., 2021).

Karakteristik klinis klasik HAEC antara lain distensi abdomen, demam, dan diare berbau busuk (Gosain & Brinkman, 2015; Phillip et al., 2013). HAEC masih merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas pasien HSCR (Gosain dan Brinkman, 2015), dimana 25-30% kasus HSCR berakhir pada mortalitas yang disebabkan oleh HAEC (Holy et al., 2014).

Insidensi HAEC preoperatif adalah 6–50%, sedangkan pasca operasi *pull-through* adalah 2–35% (Nakamura et al., 2018; Gosain et al., 2017; Lee et al., 2012). Bervariasinya insidensi HAEC ini

kemungkinan disebabkan perbedaan kriteria diagnosis yang digunakan (Vieten & Spicer, 2004). Sedangkan frekuensi HAEC pasca operasi *pull-through* di Yogyakarta cukup rendah sekitar 15% (Parahita et al., 2018). Hal ini kemungkinan disebabkan protokol pemberian metronidazol oral pasca operasi. Frekuensi HAEC pasca Duhamel (28%) lebih tinggi dibandingkan pasca Soave *pull-through* (10%). Risiko HAEC pasca Soave *pull-through* meningkat 24,4 kali pada pasien dengan L-HSCR dibandingkan dengan S-HSCR, namun tidak berhubungan dengan jenis kelamin. Selain itu, terdapat hubungan signifikan antara kejadian HAEC pra-operasi dengan HAEC pasca operasi, dimana risiko HAEC meningkat 8,1-43 kali pasca operasi jika pasien tersebut sebelum operasi memiliki riwayat HAEC (Parahita et al., 2018).

Meskipun menjadi faktor utama morbiditas dan mortalitas HSCR, patofisiologi HAEC sampai sekarang masih terus berkembang dan pemahaman terkait HAEC masih terlalu sedikit (Farokh et al., 2013). Namun, beberapa teori mengenai patogenesis HAEC sudah mulai berkembang, antara lain obstruksi (Vieten & Spicer, 2004), disbiosis mikrobiom usus (Ward et al., 2012; Pierre et al., 2014; Yan et al., 2014; Frykman & Shorts, 2015), kegagalan fungsi sawar mukosa usus (Pierre et al., 2014; Thiagarajah et al., 2014; Yildiz et al., 2015), perubahan respon imun bawaan (Gosain & Brinkman, 2015; Frykman & Shorts, 2015), dan translokasi bakteri (Vieten dan Spicer, 2004; Cheng et al., 2010).

Diagnosis HAEC bisa ditegakkan dengan menggunakan sistem skor HAEC (Pastor et al., 2009). Skor HAEC terdiri dari 16 variabel meliputi anamnesis, pemeriksaan fisik, radiologis dan laboratorium. Saat ini ada beberapa nilai ambang batas skor HAEC yaitu ≥ 10 dan ≥ 4 (Gunadi et al., 2020, 2021).

Terdapat perbedaan signifikan pada frekuensi HAEC dengan menggunakan sistem skor ≥ 10 dan ≥ 4 yaitu 7,1% dan 70% ($p < 0,0001$). Pasien dengan anemia berisiko lebih tinggi untuk terkena HAEC setelah TEPT (OR=3,77; 95% IK: 1,28-11,1; $p = 0,027$). Sedangkan, jenis kelamin, usia saat diagnosis, usia saat terapi definitif, kadar albumin, dan status gizi tidak berhubungan dengan kejadian HAEC setelah TEPT ($p > 0,05$). Selain itu, tidak ada hubungan antara tingkat pendidikan ibu, usia ibu saat hamil, dan usia kehamilan, dengan kejadian HAEC setelah terapi definitif Soave dan Duhamel ($p > 0,05$). Nilai skor ≥ 4 terbukti lebih bermanfaat secara klinis terutama untuk mendignosis HAEC

ringan (Gunadi et al., 2021; 2020).

Hadirin yang saya hormati,

Kedokteran Presisi dalam Manajemen HSCR

Tiga puluh tiga tahun yang lalu, tepatnya pada tanggal 1 Oktober 1990, *Human Genome Project (HGP)* diluncurkan,. Proyek HGP yang bertujuan memetakan genom manusia yang berjumlah 3 milyar pasangan basa tersebut, dapat diselesaikan selama 13 tahun (2003) dengan pendanaan senilai lebih dari 100 juta dolar. Proyek HGP tersebut melibatkan multinegara dan multiinstitusi. Dengan selesainya HGP, informasi gen pada genom manusia menjadi lengkap dan sangat bermanfaat dalam mendeteksi dan mendiagnosis penyakit lebih akurat serta memberikan terapi lebih presisi (kedokteran presisi).

Kedokteran presisi merupakan pendekatan kedokteran dengan memperhatikan karakteristik individu terkait gen, lingkungan dan gaya hidup. Satu tahun yang lalu, tepatnya tanggal 14 Agustus 2022, Pemerintah Indonesia melalui Kementerian Kesehatan telah meluncurkan *Indonesian Precision Medicine Initiative* melalui program *Biomedical & Genome Science Initiative (BGSI) for Precision Medicine*. RSUP Dr. Sardjito sebagai RS Pendidikan Utama FK-KMMK UGM telah ditunjuk oleh Kementerian Kesehatan menjadi salah satu *Genomic Hub* untuk Penyakit Genetik (*Genetic Disorder*) atau Penyakit Langka (*Rare Disease*).

HSCR merupakan penyakit genetik kompleks sehingga pendekatan kedokteran presisi untuk manajemen HSCR menekankan pada pentingnya stratifikasi risiko penyakit. Beberapa *common variants* pada gen *RET*, *NRG1* dan *SEMA3* telah dilaporkan berhubungan dengan HSCR pada berbagai studi dan populasi (Garcia-Barcelo et al., 2009; Emison et al., 2010; Gunadi et al., 2016; 2014; Kapoor et al., 2015). Selain itu, risiko HSCR meningkat sinergis dengan peningkatan jumlah alel risiko dan sebagian besar pasien HSCR memiliki *multiple common variants* (Kapoor et al., 2015). *Common variants RET* rs2435357 dan rs2506030 telah dibuktikan berhubungan dengan HSCR dan menurunkan ekspresi gen *RET* (Jiang et al., 2015; Chatterjee et al., 2016).

Ada hubungan signifikan antara *RET* rs2435357 dan HSCR baik dengan analisis kasus-kontrol maupun TDT ($p=2,5 \times 10^{-8}$ (OR=4,5; IK 95%: 2,6-7,5) dan $4,2 \times 10^{-6}$ (OR=24; IK 95%: 3,2-177,4) (Gunadi et al., 2014).

RET dan *NRG1 common variants* memiliki hubungan signifikan dengan risiko HSCR, sehingga kombinasi alel risiko pada *RET* rs2506030 dan rs2435357 dan *NRG1* rs7835688 diduga akan meningkatkan risiko HSCR. Risiko HSCR berhubungan erat dengan jumlah alel risiko. Individu dengan 5 atau 6 alel risiko menunjukkan peningkatan risiko HSCR ($OR=9,0$; $p=1.2 \times 10^{-5}$), sedangkan individu dengan 4 alel risiko juga meningkat risiko HSCR, namun hanya bersifat marjinal ($OR=2,0$; $p=0.058$). Sebaliknya, individu dengan 3 atau kurang alel risiko menurunkan risiko HSCR (efek protektif), namun hanya individu dengan 2/1/0 alel risiko yang menunjukkan efek protektif signifikan ($OR=0,2$, $p=4,4 \times 10^{-4}$), sedangkan individu dengan 3 alel risiko, efek protektifnya bersifat marjinal ($OR=0,5$; $p=0.057$). Sehingga, risiko HSCR meningkat bertahap dari 0,2 menjadi 9,0 sesuai dengan peningkatan jumlah alel risiko dari 0 menjadi 6, dengan nilai fungsi logistik $R^2=0,99$. Menariknya, risiko HSCR meningkat jika terdapat kombinasi alel risiko *RET* dan *NRG1* dari 0,2 (alel risiko 0 atau 1 atau 2) menjadi 9,0 (alel risiko 5 atau 6) (Gunadi et al 2019).

Individu dengan 5/6 alel risiko menunjukkan insidensi HSCR lebih tinggi dibandingkan individu dengan 0/1/2 alel risiko ($\sim 1/600$ vs $\sim 1/1000$ kelahiran hidup). Dengan masing-masing alel risiko *RET* rs2435357, rs250603010 and *NRG1* rs7835688 menunjukkan hilangnya fungsi secara parsial (*partial loss-of-function, hypomorph*) selama perkembangan ENS. Sehingga, jumlah alel risiko lebih tinggi akan menurunkan fungsi *RET* lebih besar, mengakibatkan peningkatan risiko HSCR (Gunadi et al., 2019).

Dengan adanya teknologi *high throughput Next-generation sequencing* (NGS) pada tahun 2005, proses pemeriksaan genom manusia dapat dilakukan dengan waktu relatif singkat (satu minggu) dengan biaya yang relatif terjangkau (~ 1000 dolar). Teknologi NGS menyebabkan identifikasi *variants* pada pasien HSCR menjadi meningkat (Gunadi et al., 2023). Selain itu, dibandingkan dengan metode sequencing tradisional (Sanger), NGS terbukti lebih efektif, memberikan hasil lebih komprehensif serta efisien waktu. NGS merupakan alat pemeriksaan genetik yang bersifat *robust* dalam mendeteksi *variants* pada pasien HSCR (Karim et al., 2021; Zhang et al., 2017; Fu et al, 2020; Wu et al., 2019; Gunadi et al., 2023). Penelitian kami menggunakan metode NGS whole-exome sequencing (WES) pada 39 pasien HSCR sporadis non-sindrom dan 16 kontrol non-HSCR.

Variants yang ditemukan pada kontrol dieksklusi, dilanjutkan dengan analisis *in silico* dan perbandingan frekuensi alel risiko pada database populasi. Batas frekuensi alel minor (*minor allele frequency*, MAF) menggunakan gnomAD adalah <0.1%. Beberapa *variants* baru (novel) pada gen terkait HSCR berhasil diidentifikasi yaitu *UBR4*, *GDNF*, dan *ECE1*. Selain itu, beberapa kandidat gen baru, termasuk *compound heterozygous variant* pada gen *MUTYH*: *variant* pertama adalah *variant* terkait kanker kolorektal, p.Glu452Ter, sedangkan *variant* kedua adalah novel, p.Ala39Val, berhasil ditemukan. Selain itu, tipe *variants* tidak berhubungan signifikan dengan tipe aganglionosis HSCR. Sehingga, disimpulkan bahwa tidak ada hubungan genotipe-fenotipe pada HSCR (Gunadi et al., 2023).

Hadirin yang saya hormati,

Data penelitian yang saya sampaikan di atas merupakan hasil kerja keras semua pihak termasuk dukungan dana dari berbagai sumber serta dilakukan dalam periode waktu relatif panjang. HSCR merupakan penyakit genetik kompleks yang bisa menimbulkan komplikasi HAEC yang bersifat fatal. Dengan data stratifikasi risiko berbasis genomik, kedokteran presisi sebagai manajemen HSCR dapat terwujud. Sehingga, kesadaran orang tua pasien terhadap risiko HSCR menjadi lebih baik, HSCR dapat didiagnosis dan terapi lebih awal, serta terhindar dari komplikasi.

Hadirin yang saya muliakan,

Perkenankanlah pada akhir pidato pengukuhan ini saya memanjatkan puji syukur ke hadirat Allah Yang Maha Kuasa atas limpahan karunia-Nya sehingga saya diamanahi jabatan terhormat sebagai Guru Besar. Mohon doa restunya agar jabatan ini menjadi penyemangat saya untuk terus berkarya dan mengabdikan serta memberikan keberkahan bagi kami, institusi, dan masyarakat luas.

Atas jabatan Guru Besar ini, saya mengucapkan banyak terima kasih kepada seluruh pihak yang telah membantu pencapaian ini. Penghargaan dan terima kasih saya sampaikan kepada Pemerintah Republik Indonesia, dalam hal ini Menteri Pendidikan, Kebudayaan, Riset dan Teknologi, atas kepercayaan yang diberikan kepada saya dengan amanah jabatan Guru Besar dalam Ilmu Bedah Anak di Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat, dan Keperawatan, Universitas Gadjah Mada.

Ucapan terima kasih juga saya sampaikan kepada Rektor UGM, Prof. dr. Ova Emilia, M.Med.Ed., Ph.D., Sp.OG(K); kepada Ketua dan Sekretaris Senat Akademik; serta seluruh Anggota Senat Akademik Universitas Gadjah Mada yang telah menyetujui dan mengusulkan saya sebagai Guru Besar.

Ucapan terima kasih juga saya sampaikan kepada Dekan FK-KMK UGM, dr. Yodi Mahendradhata, M.Sc., Ph.D., FRSPH; beserta para wakil dekan FK-KMK UGM, dr. Ahmad Hamim Sadewa, Ph.D.; Prof. Dr. dr. Hera Nirwati, MKes, Sp.MK; Dr. dr. Lina Choridah, Sp.Rad(K); dan Dr. dr. Sudadi, Sp.An., KNA, KAR; serta Prof. dr. Gandes Retno Rahayu, M.Med.Ed., Ph.D.; asisten wakil dekan FK-KMK UGM, dr. Yoyo Suhoyo, M.Med.Ed. PhD, dr. Arief Budiyanto, Ph.D, Sp.KK(K), Lely Lusmilasari, S.Kp., M.Kes., Ph.D, dan dr. Datu Respatika, Ph.D., Sp.M, yang selalu memberikan dukungan.

Ucapan terima kasih setulusnya saya ucapkan kepada Ketua Senat FK-KMK UGM, Prof. dr. Tri Wibawa, Ph.D., Sp.MK(K) beserta seluruh Anggota Senat FK-KMK UGM yang telah menyetujui dan mengusulkan saya sebagai Guru Besar.

Terima kasih saya haturkan kepada Direktur Utama RSUP Dr. Sardjito, Prof. dr. Budi Mulyono, Sp.PK-K., MM., dr. Mochammad Syafak Hanung, Sp.A, MPH, Dr. dr. Darwinto, S.H., Sp.B(K)Onk, dr. Rukmono Siswishanto, Sp.OG(K), M.Kes., MPH, dan dr. Eniarti, M.Sc., Sp.KJ., M.M.R., serta jajaran direksi atas kesempatan dan dukungan untuk melakukan pelayanan dan penelitian di RSUP Dr. Sardjito.

Ungkapan terima kasih disertai penghargaan yang setinggi-tingginya saya sampaikan kepada guru-guru saya di SD Negeri 2 Singotrunan, Banyuwangi, SMP Negeri 1 Banyuwangi, SMU Negeri 1 Giri, Banyuwangi, serta kepada para dosen saya di Fakultas Kedokteran UGM yang telah membimbing selama pendidikan dokter, spesialis; dosen-dosen saya di Kolegium Bedah Anak Indonesia yang telah membimbing pendidikan subspecialis, sehingga saya mencapai jenjang akademik tertinggi ini.

Kepada Ketua Departemen Ilmu Bedah FK-KMK UGM, Dr. dr. M. Rosadi Seswandhana, Sp.B, Sp.BP-RE, Subsp.L.B.L(K), terima kasih untuk semua dukungan dan kesempatan terhadap saya untuk mencapai jabatan fungsional tertinggi ini; serta kepada Ketua Departemen Ilmu Bedah sebelumnya, Prof. Dr. dr. Teguh Aryandono, Sp.B, Subsp.Onk(K) dan Dr. dr. Ishandono Dachlan, M.Sc, SpB, SpBP-

RE, Subsp.L.B.L(K) yang telah menerima saya sebagai keluarga besar Departemen Ilmu Bedah FK-KMK UGM.

Ucapan terima kasih setulusnya saya sampaikan kepada guru-guru saya selama pendidikan spesialis Bedah Anak: Dr. dr. Rochadi, Sp.B, Sp.BA, Subsp.D.A.(K), Dr. dr. Akhmad Makhmudi, Sp.B, Sp.BA, Subsp.D.A.(K), dan dr. Nunik Agustriani, Sp.B, Sp.BA(K).

Kepada kolega saya di Divisi Bedah Anak: dr. Andi Dwi Santoro, Sp.B, Sp.BA, Subsp.D.A.(K), dr. Yulius Candra Adipurwadi, Sp.BA, Subsp.U.A.(K), dr. Eko Purnomo, Sp.BA, Subsp.D.A.(K), dr. Yofizal Idham Ahmad, Sp.BA, dr. Guntur Surya Alam, Sp.B., Sp.BA, Subsp.D.A.(K), MPH, FICS, dan dr. Eddy Daryanto, Sp.B., Sp.BA., Subsp.D.A.(K), M.HKes, terima kasih untuk semua dukungannya terhadap pengusulan Guru Besar saya. Kepada semua dosen dan tenaga kependidikan Departemen Bedah FK- KMK UGM, saya mengucapkan terima kasih atas semua dukungan dan kerjasama yang baik.

Terima kasih yang tak terhingga juga saya ucapkan kepada para pembimbing skripsi (Alm. Prof. Dr. Wiryatun Lestariana, Apt.), pembimbing tesis spesialis (Dr. dr. Rochadi, Sp.B, Sp.BA, Subsp.D.A.(K) dan Dr. dr. Akhmad Makhmudi, Sp.B, Sp.BA, Subsp.D.A.(K)), dan pembimbing tesis subspecialis (Dr. dr. Akhmad Makhmudi, Sp.B, Sp.BA, Subsp.D.A(K) dan Dr. dr. Rizki Diposarosa, Sp.B, Sp.BA, Subsp.D.A(K)).

Ucapan terima kasih sebesar-besarnya saya sampaikan kepada Guru dan mentor saya, Prof. Hisahide Nishio, MD, PhD, yang telah membimbing dan mengenalkan riset genetik molekuler, dasar-dasar biologi molekuler, serta *scientific writing* selama pendidikan PhD di *Kobe University School of Medicine, Japan*.

Terima kasih saya ucapkan kepada Prof. dr. Sofia Mubarika Haryana, M.Med.Sc, Ph.D. yang telah mengenalkan dasar-dasar biologi molekuler kepada saya dan Prof. dr. Sunartini Hapsara, Sp.A(K), Ph.D, yang telah mengajarkan kepada saya rasa kepedulian terhadap pasien dengan penyakit langka (*rare disease*).

Ucapan terima kasih juga saya sampaikan kepada Prof. Aravinda Chakravarti, PhD (*Johns Hopkins University School of Medicine, USA*) yang telah memberikan kesempatan *fellowship* genetik molekuler HSCR di *McKusick-Nathans Institute of Genetic Medicine*; Prof. Carina Hanashima, PhD (*RIKEN Center for Developmental Biology, Japan*) yang memberikan kesempatan saya untuk memperdalam riset biologi

molekuler, khususnya bidang neurosains.

Terima kasih tak terhingga saya ucapkan kepada Prof. Shinji Ueomoto dan Prof. Hideaki Okajima (*Kyoto University Hospital, Japan*) dan Dr Alfred Kow Wei Chieh (*National University Hospital, Singapore*) untuk kesempatan yang diberikan kepada saya untuk *fellowship* transplantasi hati; Prof. Prem Puri (*University College Dublin, Ireland*) untuk penganugerahan WOFAPS *scholarship* kepada saya sehingga dapat melakukan *fellowship minimally invasive surgery* dengan bimbingan Prof. Paolo De Coppi di *Great Ormond Street Hospital, University of College London, UK*; dan Prof. Marc Levitt untuk kesempatan yang diberikan kepada saya *fellowship Pediatric Colorectal Surgery* di *Children's National Hospital (Washington DC, USA)*.

Terima kasih juga saya ucapkan kepada semua anggota Tim Peneliti, Tim Pendukung, Residen Bedah Anak, dan Asisten Penelitian HSCR serta Penyakit Kongenital.

Ucapan terima kasih sebesar- besarnya kepada Prof. Dr. dr. Elisabeth Siti Herini, Sp.A (K), Prof. Dr. Mae Sri Hartati Wahyuningsih, M.Si., Apt, Prof. Dr.Med. Retno Danarti, Sp.KK(K), dan Prof. Dr. dr. Teguh Aryandono, Sp.B, Subsp.Onk(K), yang telah membantu proses dan mendukung pengusulan guru besar saya.

Terima kasih tak terhingga saya sampaikan kepada Prof. Dr. dr. Ismail Hadisoebroto Dilogo, SpOT(K) dari Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia dan Prof. Dr. dr. Wirisma Arif Harahap, SpB. Subsp.Onk(K). dari Fakultas Kedokteran Universitas Andalas yang berkenan memberikan rekomendasi dalam pengusulan Guru Besar saya.

Proses pengajuan guru besar ini tidak mungkin saya lakukan tanpa peran dan bantuan teman-teman SDM, Mbak Aris, Mbak Sischa, Mas Randy, Pak Anton, dan Bu Kenok yang membantu dengan sepenuh hati terhadap semua proses yang harus dilalui; untuk itu saya mengucapkan terima kasih.

Ucapan terima kasih saya haturkan kepada Alm. dr. Soemarsono, Sp.OG dan Ibu Hj. Mafrohati Ni'mah; Pakde Prof. Dr. Moh. Mahfud MD. dan bude Zaizatun Nihayati, SH; Pakde Khamdani dan Bude Hudhiofatun Nasamah, serta Alm. Bpk dr. Agung Suhadi, Sp.OG (K-Obginsos) dan Ibu Hj. Siti Nurhidayati, SE atas bantuan dan dukungannya sehingga saya mencapai jabatan Guru Besar ini.

Kepada kedua orang tua saya, Alm. Bapak Ali Abdillah dan Alm.

Bapak Usnan serta Ibu Hikmah, saya ucapkan terima kasih tak terhingga atas kasih sayang yang berlimpah serta bimbingan yang tiada henti. Alhamdulillah, lantunan doa Ibu-Bapak akhirnya terwujud; saya menjadi Guru Besar

Terima kasih saya ucapkan pada bapak-ibu mertua saya, Alm. Papa Tony Iskandar dan Mama Henny Djohari yang selalu memberikan dukungan. Terima kasih juga saya ucapkan kepada kakak saya, Gunawan; serta adik-adik ipar saya, Michael Iskandar, Honey Iskandar dan Paulus Iskandar serta semua keponakan saya yang selalu memberikan dukungan.

Penghormatan, cinta yang tulus, dan ungkapan terima kasih setinggi-tingginya saya sampaikan kepada istri saya, dr. Kristy Iskandar, M.Sc, Ph.D, Sp.A, Subsp.Neuro.(K) dan ananda Keanu Ryu Gunadi, Darrell Ken Gunadi, Keira Emily Gunadi, dan Reika Misha Gunadi, yang sudah mendampingi dengan setia dan penuh pengertian serta memberikan dukungan yang luar biasa.

Kepada Prof. Dr. dr. Teguh Aryandono, Sp.B, Subsp.Onk(K), dan Prof. dr. Sofia Mubarika Haryana, M.Med.Sc, Ph.D. yang menelaah dan mengoreksi naskah ini, saya ucapkan terima kasih yang tak terhingga.

Ingin rasanya saya menyampaikan ucapan terima kasih dengan menyebut satu per satu orang ataupun lembaga, tetapi waktu membatasi saya. Semoga hal ini tidak mengurangi rasa terima kasih, rasa hormat, dan penghargaan saya kepada seluruh pihak yang telah berkontribusi pada kehidupan saya. Doa saya, semoga semua amalan kebaikan ibu, bapak, dan saudara sekalian akan dibalas dan dilipatgandakan oleh Allah SWT. Akhirnya, saya mohon maaf sebesar-besarnya apabila ada hal yang kurang berkenan.

Billahittaufiq wal hidayah,

Wassalaamu 'alaikum wa rahmatullaahi wa barakaatuh

DAFTAR PUSTAKA

- Bjørnland K, Pakarinen MP, Stenstrøm P, et al. 2017. Nordic Pediatric Surgery Study Consortium. A Nordic multicenter survey of long-term bowel function after transanal endorectal pull-through in 200 patients with rectosigmoid Hirschsprung disease. *Journal of Pediatric Surgery*, 52:1458-64.
- Cheng Z, Dhall D, Zhao L, et al. 2010. Murine model of Hirschsprung-associated enterocolitis. I: Phenotypic characterization with development of a histopathologic grading system. *Journal of Pediatric Surgery*, 45:475-82.
- Demehri FR, Halaweish I, Coran AG & Teitelbaum DH. 2013. Hirschsprung-associated enterocolitis: Pathogenesis, treatment and prevention. *Pediatric Surgery International*, 29:873-81.
- Emison ES, Garcia-Barcelo M, Grice EA, et al. 2014. Differential contributions of rare and common, coding and noncoding Ret mutations to multifactorial Hirschsprung disease liability. *American Journal of Human Genetics*, 87:60-74.
- Frykman P, Nordenskjöld A, Kawaguchi A, et al. 2015. Characterization of Bacterial and Fungal Microbiome in Children with Hirschsprung Disease with and without a History of Enterocolitis A Multicenter Study. *PLOS ONE*, 10:e0124172.
- Frykman PK & Short SS. 2012. Hirschsprung-associated enterocolitis: prevention and therapy. *Seminars in Pediatric Surgery*, 21:328–35.
- Gosain A & Brinkman AS. 2015. Hirschsprung;s Associated Enterocolitis. *Current Opinion in Pediatrics*, 27:364-9.
- Gosain A, Frykman A, Cowles RA, et al. 2017. Guidelines for the diagnosis and management of Hirschsprung-associated enterocolitis. *Pediatric Surgery International*, 33:517-21.
- Gunadi, Budi NYP, Kalim AS, et al. 2019. Aberrant expressions of miRNA-206 target, FN1, in multifactorial Hirschsprung disease. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 14:5.
- Gunadi, Makhmudi A, Agustriani N et al. 2016. Effects of SEMA3 polymorphisms in Hirschsprung disease patients. *Pediatric Surgery International*, 32:1025-8.
- Gunadi, Budi NYP, Sethi R, et al. 2018. *NRG1* variant effects in patients with Hirschsprung disease. *BMC Pediatrics*, 18(292).
- Gunadi, Kalim AS, Budi NYP, et al. 2020. Aberrant expressions and

- variant screening of *SEMA3D* in Indonesian Hirschsprung patients. *Frontiers in Pediatrics*, 8(60).
- Gunadi, Luzman RA, Kencana SMS, et al. 2021. Comparison of Two Different Cut-Off Values of Scoring System for Diagnosis of Hirschsprung-Associated Enterocolitis After Transanal Endorectal Pull-Through. *Frontiers in Pediatrics*, 9:705663.
- Gunadi, Ivana G, Mursalin DA et al. 2021. Functional outcomes of patients with short-segment Hirschsprung disease after transanal endorectal pull-through. *BMC Gastroenterology*, 23;21:85.
- Gunadi, Sukarelawanto AVR, Ritana A, et al. 2020. Postoperative enterocolitis assessment using two different cut-off values in the HAEC score in Hirschsprung patients undergoing Duhamel and Soave pull-through. *BMC Pediatrics*, 20:457.
- Gunadi, Kapoor A, Ling AY, et al. 2014. Effects of RET and NRG1 polymorphisms in Indonesian patients with Hirschsprung disease. *Journal of Pediatric Surgery*, 49:1614-8.
- Gunadi, Iskandar K, Makhmudi A et al. 2019. Combined genetic effects of *ret* & *nrg1* susceptibility variants on multifactorial Hirschsprung disease in Indonesia. *Journal of Surgical Research*, 233:96-9.
- Gunadi, Salim AK, Iskandar K, et al. 2023. Exome sequencing identifies novel genes and variants in patients with Hirschsprung disease. *Journal of Pediatric Surgery*, 58: 723-8.
- Holland SK, Hessler RB, Reid-Nicholson MD, et al. 2010. Utilization of peripherin and S-100 immunohistochemistry in the diagnosis of Hirschsprung disease. *Modern Pathology*, 23:1173-9.
- Karim A, Tang CS & Tam PK. 2021. The emerging genetic landscape of Hirschsprung disease and its potential clinical applications. *Frontiers in Pediatrics*, 9:638093.
- Martucciello G. 2008. Hirschsprung's disease, one of the most difficult diagnoses in pediatric surgery: a review of the problems from clinical practice to the bench. *European Journal of Pediatric Surgery*, 18:140-9.
- Nakamura H, Lim T & Puri P. 2017. Probiotics for the prevention of Hirschsprung-associated enterocolitis: a systematic review and meta-analysis. *Pediatric Surgery International*, 34:189-93.
- Pastor AC, Osman F, Teitelbaum DH, et al. 2009. Development of a standardized definition for Hirschsprung's-associated enterocolitis: a Delphi analysis. *Journal of Pediatric Surgery*, 44:251-6.
- Parahita IG, Makhmudi A & Gunadi. 2018. Comparison of

- Hirschsprung-associated enterocolitis following Soave and Duhamel procedures. *Journal of Pediatric Surgery*, 53:1351-4.
- Phillips MR, Samuel J, Wossley J, et al. 2013. Eosinophilic myenteric ganglionitis with concomitant Hirschsprung's disease: Case presentation and review of the literature. *Journal of Pediatric Surgery Case Reports*, 1:429-31.
- Pierre JF, Barlow-Anacker AJ, Erickson CS, et al. 2014. Intestinal Dysbiosis and Bacterial Enteroinvasion in a Murine Model of Hirschsprung's Disease. *Journal of Pediatric Surgery*, 49:1242-125.
- Puri P & Nakamura H. 2019. Epidemiology and clinical characteristics of Hirschsprung's disease. In: Puri P, editor. Hirschsprung's disease and allied disorders. Springer International Publishing: pp.167-72.
- Setiadi JA, Dwihantoro A, Iskandar K, et al. 2017. The utility of the hematoxylin and eosin staining in patients with suspected Hirschsprung disease. *BMC Surgery*, 17:71.
- Stenstrud KJ, Emblem R & Bjørnland K. 2010. Functional outcome after operation for Hirschsprung disease--transanal vs transabdominal approach. *Journal of Pediatric Surgery*, 45:1640-4.
- Tam PKH & Garcia-Barcelo M. 2009. Genetic basis of Hirschsprung's disease. *Pediatric Surgery International*, 25:543-58.
- Tang CS, Karim A, Zhong Y, Chung PH et al. 2023. Genetics of Hirschsprung disease. *Pediatric Surgery International*, 39(104).
- Thakkar HS, Bassett C, Hsu A, et al. 2017. Functional outcomes in Hirschsprung disease: A single institution's 12-year experience. *Journal of Pediatric Surgery*, 52:277-80.
- Thiagarajah JR, Yildiz H, Carlson T, et al. 2014. Altered Goblet Cell Differentiation and Surface Mucus Properties in Hirschsprung Disease. *PLoS ONE*, 19:e99944.
- Vieten D, Spicer R. 2004. Enterocolitis complicating Hirschsprung's disease. *Seminars in Pediatric Surgery*, 13:263-272.
- Ward NL, Pieretti A, Dowd SE, et al. 2012. Intestinal aganglionosis is associated with early and sustained disruption of the colonic microbiome. *Neurogastroenterology and motility*, 24:e400.
- Yan Z, Poroyko V, Gu S, et al. 2014. Characterization of the intestinal microbiome of Hirschsprung's disease with and without enterocolitis. *BBRC*, 445:269-274.
- Yildiz HM, Carlson TL, Goldstein AM et al. 2015. Mucus Barriers to Microparticles and Microbes are Altered in Hirschsprung's Disease. *Macromol Bioscience*, 15:712-718

RIWAYAT HIDUP



Nama : Prof. dr. Gunadi, PhD, SpBA,
 Subsp.D.A.(K)
 Tempat/Tgl Lahir : Banyuwangi, 19 November 1979
 NIP : 197911192015041001
 Pangkat/Golongan : Pembina/IV/a
 Alamat Kantor : Divisi Bedah Anak, Departemen Ilmu
 Bedah, FK-KMK UGM/RSUP Dr. Sardjito
 Alamat Rumah : Jl. K. Haryadi, Merapi Regency Lawu
 18, Yogyakarta 55581

Keluarga

Istri : dr. Kristy Iskandar, MSc, PhD, SpA, Subsp.Neuro.(K)
 Anak : 1. Keanu Ryu Gunadi
 2. Darrell Ken Gunadi
 3. Keira Emily Gunadi
 4. Reika Misha Gunadi

Pendidikan

1986-1992 : SD Negeri 2 Singotrunan, Banyuwangi
 1992-1995 : SMP Negeri 1 Banyuwangi
 1995-1998 : SMU Negeri 1 Giri, Banyuwangi
 1998-2004 : Dokter Umum, FK UGM
 2005-2009 : PhD, Kobe University, Japan
 2011-2016 : Spesialis Bedah Anak, FK UGM
 2020-2022 : Subsp. Digestif Anak, Kolegium Bedah Anak Indonesia

Fellowship

2009-2010 : Molecular Biology, RIKEN Center for Developmental
 Biology, Kobe, Japan
 2013 : Molecular Genetics, McKusick-Nathan Institute of
 Genetic Medicine, Johns Hopkins University
 School of Medicine, Baltimore, USA
 2017 : Transplantasi Hati, National University Hospital,
 Singapore
 2018 : Transplantasi Hati, Kyoto University Hospital, Japan
 2020 : Minimally Invasive Surgery, Great Ormond Street

2022 : Hospital, University of College London, UK
: Pediatric Colorectal Surgery, Children's National
Hospital, Washington DC, USA

Riwayat Pekerjaan/Jabatan

- 2004-2005 : Dokter Umum Klinik Graha Medis & Anggadita Medika, Karawang
- 2014-sekarang : Associate Editor Journal of the Medical Sciences (Berkala Ilmu Kedokteran) FK-KMK UGM
- 2015-sekarang : Reviewer Nasional Proposal Kemendikbudristek
- 2016-sekarang : Tim Transplantasi Hati RSUP Dr Sardjito
- 2016-sekarang : Spesialis Bedah Anak/Konsultan, RSUP Dr Sardjito
- 2017-sekarang : Spesialis Bedah Anak/Konsultan, RS Panti Rapih
- 2017-sekarang : Spesialis Bedah Anak/Konsultan, RS Hermina
- 2017-sekarang : Ketua Pokja Genetik FK-KMK UGM
- 2017-sekarang : Associate Editor Pediatric Surgery International, Frontiers in Surgery, Frontiers in Pediatrics, BMC Medical Genomics, Archives of Medical Science, Orphanet Journal of Rare Diseases
- 2018-sekarang : Ketua Tim Internasionalisasi Akademik FKKMK UGM
- 2018-2023 : BP2KB, PP Perhimpunan Spesialis Bedah Anak Indonesia (PERBANI)
- 2019-2022 : Reviewer Nasional Proposal RISPRO LPDP
- 2020-sekarang : Sekretaris Departemen Ilmu Bedah FK-KMK UGM
- 2020-sekarang : Ketua Surveilans Genomik SARS-CoV-2 Yogyakarta & Jawa Tengah Bag. Selatan, Kementerian Kesehatan
- 2021-sekarang : Asisten Wakil Dekan Bidang Penelitian dan Pengembangan FK-KMK UGM
- 2021-sekarang : Ketua Indonesian Society of Human Genetic (InaSHG)
- 2021-sekarang : Reviewer Nasional Proposal Penelitian BRIN
- 2022-sekarang : Ketua Akademi Ilmuwan Muda Indonesia (ALMI)
- 2022-sekarang : Senat Komisi 3 FK-KMK UGM
- 2022-sekarang : Ketua Unit Riset Translasi FK-KMK UGM
- 2022-sekarang : Ketua Genetic Disorders (Rare Disease) Hub, Biomedical & Genome Science Initiative (BGSi) for Precision Medicine, RSUP Dr. Sardjito
- 2022-sekarang : Pewawancara Beasiswa S2/S3 Dalam/Luar Negeri

LPDP

- 2023-sekarang : Pewawancara Beasiswa Spesialis/ Subspesialis/
Fellowship LPDP
- 2023-sekarang : PJ Biomedis dan Genomik, Instalasi Penelitian,
Inovasi dan Biogenomik, RSUP Dr. Sardjito
- 2023-sekarang : Ketua Komisi Kerjasama dan Hubungan
Internasional, Kolegium Bedah Anak Indonesia

Penghargaan

- 2022 : Riset Kolaboratif Multidisiplin Klaster Kesehatan Terbaik, Dies
Natalis UGM ke-73
- 2022 : Global Alliance Partnership (GAP) Fellowship, The 55th Pacific
Association of Pediatric Surgeons, Quito, Ecuador
- 2022 : Pediatric Colorectal Surgery Fellowship, Children's National
Hospital, Washington DC, US
- 2020 : Penulis Pertama Terbanyak Non-Guru Besar, FK-KMK UGM
- 2020 : Insentif Publikasi Internasional dengan Impact Factor Tinggi,
Kemenristekdikti
- 2020 : World Federation of Associations of Paediatric Surgeons
(WOFAPS) Foundation Scholarship, University College
London, Greet Ormond Street Hospital, London, UK
- 2019 : WOFAPS Travel Award, The 6th World Congress of
WOFAPS, Doha, Qatar
- 2019 : Tim Koordinator Blok Terbaik, FK-KMK UGM
- 2019 : DAAD DIES Training Course "Management of
Internationalisation", Manipal Academic Higher Education,
India & Hannover, Germany
- 2019 : Insentif Publikasi Internasional Skema Kolaborasi,
Kemenristekdikti
- 2018 : Dosen Terbaik Kedua, Bidang Sains dan Teknologi UGM, Dies
Natalis UGM ke-69
- 2018 : Dosen Terbaik Pertama, Dies Natalis FK-KMK UGM ke-72
- 2018 : Scheme for Academic Mobility and Exchange (SAME),
Kemenristekdikti. Visiting Scientist. Kyoto University
Graduate School of Medicine, Japan
- 2018 : Educational Support, The 19th European Paediatric
Surgeons' Association (EUPSA) Congress, Paris, France

- 2017 : Tahir UGM-NUS Fellowship, Division of Hepatobiliary & Pancreatic Surgery, National University Hospital, Singapore
- 2017 : LIPI Young Scientist Award (LYSA)
- 2016 : Publikasi Terbaik Klaster Kesehatan UGM, Dies Natalis UGM ke-67
- 2016 : Best Research Award – Peringkat 2, Ristekdikti-Kalbe Science Award (RKSA)
- 2016 : Insentif Publikasi Internasional Kemenristekdikti
- 2016 : Insentif Publikasi Internasional LPDP
- 2015 : International Liver Transplantation Society (ILTS) Travel Grant Essay Competition, National University Hospital, Singapore
- 2015 : Educational Support The 19th European Paediatric Surgeons' Association (EUPSA) Congress, Ljubljana, Slovenia
- 2015 : Dosen Terbaik, Dies Natalis FK UGM ke-69
- 2014 : Young Scientist Award, Ristek-Kalbe Science Award (RKSA)
- 2014 : Best Free Paper, PIT Perhimpunan Spesialis Bedah Anak Indonesia (PERBANI) ke-22
- 2014 : Travel Grant, the 51st Annual Meeting of Japanese Society of Pediatric Surgeon, Osaka, Jepang
- 2013 : Best Oral Abstract – 3rd Prize, the 8th ASEAN Congress of Pediatric Surgeon (ASPS), Singapore
- 2013 : Fulbright – DIKTI Senior Research Program, Johns Hopkins University School of Medicine, USA
- 2011 : Beasiswa Program Pendidikan Spesialis Bedah Anak Kemendiknas
- 2008 : Young Investigator Award, the 50th Annual Meeting of Japanese Society of Child Neurology, Tokyo, Japan
- 2006 : Graduate Student Teaching Award, Kobe University Graduate School of Medicine, Japan
- 2005 : Monbukagakusho Scholarship for PhD Program, Kobe University Graduate School of Medicine, Japan
- 2004 : Lulusan Dokter Terbaik FK UGM
- 2002 : Lulusan S1 UGM dengan IPK Tertinggi

Keanggotaan Perhimpunan Profesi

2004-sekarang: Ikatan Dokter Indonesia (IDI)

2007-sekarang: American Society of Human Genetics (ASHG)
 2011-sekarang: Perhimpunan Dokter Spesialis Bedah Indonesia (IKABI)
 2015-sekarang: Perhimpunan Bedah Endolaparoskopi Indonesia (PBEI)
 2015-sekarang: European Paediatric Surgical Association (EUPSA)
 2016-sekarang: Perhimpunan Bedah Anak Indonesia (PERBANI)
 2016-sekarang: International Liver Transplantation Society (ILTS)
 2016-sekarang: Indonesian Society of Human Genetics (InaSHG)
 2018-sekarang: Asia-Pacific Society of Human Genetics (APSHG)
 2018-sekarang: Human Genome Organization (HUGO)
 2020-sekarang: Akademi Ilmuwan Muda Indonesia (ALMI)

Publikasi Ilmiah pada Jurnal Internasional Bereputasi (lima tahun terakhir)

1. Gunadi, Kalim AS, Iskandar K et al. 2023. Exome sequencing identifies novel genes and variants in patients with Hirschsprung disease. *J Pediatr Surg*, 58(4):723-728.
2. Balela N, Fauzi AR, Nugroho N et al. 2023. Prognostic factors for persistent obstructive symptoms in patients with Hirschsprung disease following pull-through. *Plos One*, in-press.
3. Gunadi. 2023. Editorial: Current advances in pediatric surgery. *Front Surg*, 10:1161556
4. Gunadi, Prathana S, Amadeus VC et al. 2023. The importance of prenatal diagnosis for the surgical strategy of giant cystic meconium peritonitis: a case report. *Heliyon*, 9(1):e12960.
5. Dwianingsih EK, Iskandar K, Hapsara S et al. 2023. Mutation spectrum analysis of DMD gene in Indonesian Duchenne and Becker muscular dystrophy patients. *F1000Research*, 11:148.
6. Gunadi, Hakim MS, Wibawa H et al. 2023. Prognostic factors for the outcomes of COVID-19 patients infected with SARS-CoV-2 Omicron and Delta variants. *BMC Med Genomics*, in-press.
7. Iskandar K, Triono A, Sunartini et al. 2022. Dp71 and intellectual disability in Indonesian patients with Duchenne muscular dystrophy. *Plos One*, 17(10): e0276640.
8. Iskandar, Sunartini, Astari FN et al. 2022. Autosomal dominant Emery-Dreifuss muscular dystrophy caused by a mutation in the

lamin A/C gene identified by exome sequencing: a case report. *BMC Pediatr*, 22(1):601.

9. Ibrohim IS, Pratama HA, Fauzi AR, et al. 2022. Association between prognostic factors and the clinical deterioration of preterm neonates with necrotizing enterocolitis. *Sci Rep*, 12(1):13911.
10. Pitaka RT, Fauzi AR, Makhmudi A, Gunadi. 2022. Comparison and impact of associated anomalies on the anal position index in neonates with anorectal malformation. *BMC Res Notes*, 15:194
11. Gunadi, Oktavian A, Iskandar K, et al. 2022. Bladder injury in an incarcerated inguinal hernia in a pediatric patient. *J Pediatr Surg Case Rep*, 85:102400.
12. Gunadi, Carissa TM, Stevie, et al. 2022. Long-term functional outcomes of patients with Hirschsprung disease following pull-through. *BMC Pediatr*, 22(1).
13. Gunadi, Kalim AS, Marcellus, et al. 2022. The impact of *NRG1* expressions and methylation on multifactorial Hirschsprung disease. *BMC Pediatr*, 22(1):216.
14. Iskandar K, Simanjaya S, Indrawan T, et al. 2022. Is there any mosaicism in RET variant in Hirschsprung disease's patients? *Front Pediatr*, 10:842820.
15. Afiahayati, Bernard S, Gunadi, et al. 2022. A Comparison of Bioinformatics Pipelines for Enrichment Illumina Next Generation Sequencing Systems in Detecting SARS-CoV-2 Virus Strains. *Genes*, 13:1330.
16. Yuri P, Gunadi, Lestari RP, et al. 2021. Expression of mRNA vascular endothelial growth factor in hypospadias patients. *BMC Urol*, 21(1):163.
17. Siahaan ESED, Adriansyah W, Sasmita AP, et al. 2021. Outcomes and prognostic factors for survival of neonates with necrotizing enterocolitis. *Front Pediatr*, 9:744504.
18. Gunadi, Luzman RA, Kencana SM, et al. 2021. Comparison of two different cut-off values of scoring system for diagnosis of Hirschsprung- associated enterocolitis after transanal endorectal pull-through. *Front Pediatr*, 9:705663.
19. Gunadi, Damayanti W, Saputra RP, et al. 2021. Complicated Meckel diverticulum spectrum: a pediatric case series. *Front Surg*, 8: 674382.
20. Gunadi, Sirait DN, Fauzi AR, et al. 2021. Challenge in diagnosis of late onset necrotizing enterocolitis in a term infant: a case report. *BMC*

Pediatr, 21:152.

21. Gunadi, Ivana G, Mursalin D, et al. 2021. Functional outcomes of patients with short-segment Hirschsprung disease after transanal endorectal pull-through. *BMC Gastroenterol*, 21:85.
22. Makkadafi M, Fauzi A, Wandita S, et al. 2021. Outcomes and survival of infants with congenital duodenal obstruction following Kimura procedure with post-anastomosis jejunostomy feeding tube. *BMC Gastroenterol*, 21:100.
23. Gunadi, Ryantono F, Sethi R, et al. 2021. *Semaphorin 3C* variants impact on multifactorial Hirschsprung disease. *J Int Med Res*, 49:300060520987789.
24. Gunadi, Makkadafi M, Fauzi AR, et al. 2021. Emergency high ligation in a suspected COVID-19 pediatric patient with incarcerated inguinal hernia: a case report. *Ann Med Surg*, 62:261-264.
25. Sofii I, Irianiwati, Gunadi, et al. 2021. Combination of simple advancement flap and fistulectomy to treat complex anal fistula as a complication of hemorrhoidectomy: Case report. *Ann Med Surg*, 73:103203.
26. Gunadi, Hakim MS, Wibawa H, et al. 2021. Is the Infection of the SARS-CoV-2 Delta Variant Associated With the Outcomes of COVID-19 Patients? *Front Med (Lausanne)*, 8:780611.
27. Gunadi, Hakim MS, Wibawa H, et al. 2021. Association between prognostic factors and the outcomes of patients infected with SARS-CoV-2 harboring multiple spike protein mutations. *Scientific Reports*, 11:21352.
28. Gunadi, Wibawa H, Hakim MS et al. 2021. Molecular epidemiology of SARS-CoV-2 isolated from COVID-19 family clusters. *BMC Med Genomics*, 14:144.
29. Gunadi, Balela N, Kalim AS et al. 2021. The COVID-19 pandemic impact on pediatric surgery residency programs. *Heliyon*, 7:e07199.
30. Herini ES, Triono A, Iskandar K, et al. 2021. Congenital Rubella Syndrome Surveillance After Measles Rubella Vaccination Introduction in Yogyakarta, Indonesia. *Pediatr Infect Dis J*, 40(12):1144-1150.
31. Gunadi, Wibawa H, Marcellus et al. 2020. Full-length genome characterization and phylogenetic analysis of SARS-CoV-2 virus strains from Yogyakarta and Central Java, Indonesia. *PeerJ*, 8:e10575.
32. Gunadi, Sukarelawanto AVR, Ritana A, et al. 2020. Postoperative

- enterocolitis assessment using two different cut-off values in the HAEC score in Hirschsprung patients undergoing Duhamel and Soave pull-through. *BMC Pediatr*, 20:457.
33. Yuri P, Gunadi, Lestari RP, et al. 2020. The impact of *COL1A1* and *COL6A1* expression on hypospadias and penile curvature severity. *BMC Urol*, 20:189.
 34. Sofii I, Pua Upa A, Gunadi. 2020. Giant Diverticulum of The Transverse Colon Mimicking Gastrocolic Fistula: A Case Report. *Int J Surg Case Rep*, 77:809-812.
 35. Gunadi, Idham Y, Paramita VMW, et al. 2020. The impact of COVID-19 pandemic on pediatric surgery practice: a cross-sectional study. *Ann Med Surg*, 59:96-100.
 36. Prima H, Sofii I, Fauzi AR, et al. 2020. The impact of different suturing techniques for abdominal fascia closure on the interleukin-6 expressions in *Rattus norvegicus*. *BMC Res Notes*, 13:502.
 37. Sofii I, Dipoyono W, Prima H, et al. 2020. The effect of different suturing materials for abdominal fascia wound closure on the collagen I/III expression ratio in rats. *Ann Med Surg*, 60:106-109.
 38. Makhmudi A, Wirohadidjodjo YW, Gahara E, et al. 2020. A Novel Wound Healing Accelerator: Effect of Cow Eyeball's Vitreous Gel on a Chronic Wound Model. *Med J Malaysia*, 75:615-622.
 39. Gunadi, Munandar MA, Fauzi AR, et al. 2020. Gastric stricture following corrosive agent ingestion: a case report. *Int J Surg Case Rep*, 75:539-542.
 40. Gabriela GC, Geometri ET, Santoso GE, et al. 2020. Long-term growth outcomes in children with Hirschsprung disease after definitive surgery: A cross-sectional study. *Ann Med Surg*, 59:176-179.
 41. Gunadi, Kalim A, Budi N, et al. 2020. Aberrant expressions and variant screening of *SEMA3D* in Indonesian Hirschsprung patients. *Front Pediatr*, 8:60.
 42. Gunadi, Sirait DM, Budiarti LR, et al. 2020. Histopathological findings for prediction of liver cirrhosis and survival in biliary atresia patients after Kasai procedure. *Diag Pathol*, 15:79.
 43. Poerwosusanta H, Gunadi, Noor Z, et al. 2020. The effect of laparoscopy on mast cell degranulation and mesothelium thickness in rats. *BMC Surg*, 20:111.
 44. Poerwosusanta H, Gunadi, Oktiviyanti IK et al. 2020. Laparoscopic procedures impact on mast cell mediators, extracellular matrix and

- adhesion scoring system in rats. *Ann Med Surg*, 58:102-106.
45. Haikal Z, Dwihantoro A, Gunarti H, et al. 2020. Accuracy of transition zone in contrast enema to predict intraoperative aganglionosis level in patients with Hirschsprung disease. *BMC Res Notes*, 13:104.
 46. Makrufardi F, Arifin DN, Afandy D, et al. 2020. Anorectal malformation patients' outcomes after definitive surgery using Krickenbeck classification: A cross-sectional study. *Heliyon*, 6:e03435.
 47. Makhmudi A, Supanji R, Putra BP, et al. 2020. The effect of *APTR*, *Fn14* and *CD133* expressions on liver fibrosis in biliary atresia patients. *Pediatr Surg Int*, 36:75-79.
 48. Gunadi, Ramadhita, Fauzi AR, et al. 2020. Acquired choledochal cyst following intraabdominal tumor surgical excision: A case report. *Ann Med Surg*, 57:270-273.
 49. Gunadi, Balela N, Marcellus, et al. 2020. Eventration of Right Diaphragm with an Intrathoracic Ectopic Kidney: A Case Report. *Ann Med Surg*, 57:179-182.
 50. Gunadi, Oktavian A, Fauzi AR. 2020. Rectosigmoid perforation in an anorectal malformation neonate and perineal fistula. *J Pediatr Surg Case Rep*, 59:101525.
 51. Saysoo M, Dewi FST, Gunadi. 2020. Quality of life of patients with Hirschsprung disease after Duhamel and Soave pull-through procedures: a mixed-methods sequential explanatory cohort study. *Ann Med Surg*, 56:34-37.
 52. Gunadi, Ningtyas HH, Simanjaya S, et al. 2020. Comparison of pre-operative Hirschsprung-associated enterocolitis using classical criteria and Delphi method: A diagnostic study. *Ann Med Surg*, 51:37-40.
 53. Purnomo E, Nugrahaningsih DAA, Agustriani N, et al. 2020. Comparison of metamizole and paracetamol effects on colonic anastomosis and fibroblast activities in Wistar rats. *BMC Pharmacol Toxicol*, 21:6.
 54. Qisthi SA, Saragih DSP, Sutowo DW, et al. 2020. Prognostic factors for survival of patients with biliary atresia following Kasai surgery. *Kobe J Med Sci*, 66:E1-E5.
 55. Noor ZH, Makhmudi A, Gunadi. 2020. The impact of serum total bilirubin, alanine transaminase and gamma-glutamyl transferase on survival of biliary atresia patients following Kasai procedure. *Med J Malaysia*, 75:1-4.
 56. Gunadi, Juwitasari T, Damayanti NNR, et al. 2020. Growth outcomes

- in Hirschsprung disease patients following pull-through. *Med J Malaysia*, 75:28-31.
57. Anggreyni G, Agustriani N, Gunadi. 2020. Comparison of different therapeutic approaches for children with common lymphatic malformation. *Med J Malaysia*, 75:32-36.
 58. Rahmi MA, Ryantono F, Maharani A, et al. 2020. Functional outcomes in anorectal malformation patients following definitive surgery. *Malaysian J Med Health Sci*, 16:1-5.
 59. Maruti M, Ryantono F, Hafiq HM, et al. 2020. Prognostic factors for pediatric testicular torsion outcomes. *Malaysian J Med Health Sci*, 16:15-17.
 60. Gunadi, Kalim AS, Liana E, et al. 2019. Aberrant UBR4 expressions in Hirschsprung disease patients. *BMC Pediatr*. 19:493.
 61. Yulianda D, Sati AI, Makhmudi A, et al. 2019. Risk factors of preoperative Hirschsprung-associated enterocolitis. *BMC Proc*, 13:18
 62. Prasetya D, Rochadi, Gunadi. 2019. Accuracy of neutrophil lymphocyte ratio for diagnosis of acute appendicitis in children: A diagnostic study. *Ann Med Surg*, 48:35-38.
 63. Gunadi, Kashogi G, Prasetya D, et al. 2019. Pediatric Patients with Mesenteric Cystic Lymphangioma: A Case Series. *Int J Surg Case Rep* 64:89-93.
 64. Gunadi, Kaneshiro M, Okamoto T, et al. 2019. Outcomes of liver transplantation for Alagille syndrome after Kasai portoenterostomy: Alagille syndrome with agenesis of extrahepatic bile ducts at porta hepatis. *J Pediatr Surg*, 54:2387-2391.
 65. Makhmudi A, Kalim AS, Gunadi. 2019. microRNA-21 expressions impact on liver fibrosis in biliary atresia patients. *BMC Res Notes*, 12:189.
 66. Gunadi, Budi NYP, Kalim AS, et al. 2019. Aberrant expressions of miRNA-206 target, *FNI*, in multifactorial Hirschsprung disease. *Orphanet J Rare Dis*, 14:5.
 67. Gunadi, Iskandar K, Makhmudi A, et al. 2019. Combined genetic effects of RET and NRG1 susceptibility variants on multifactorial Hirschsprung disease in Indonesia. *J Surg Res*, 233:96-99.
 68. Iskandar K, Dwianingsih EK, Pratiwi L, et al. 2019. The analysis of DMD gene deletions by multiplex PCR in Indonesian DMD/BMD patients: the era of personalized medicine. *BMC Res Notes* 12:704.
 69. Gunadi, Budi NYP, Sethi R, et al. 2018. *NRG1* variant effects in patients with Hirschsprung disease. *BMC Pediatr*, 18:292.

70. Gunadi, Karina SM, Dwihantoro A. 2018. Outcomes in patients with Hirschsprung disease following definitive surgery. *BMC Res Notes*, 11:644.
71. Gunadi, Gunawan TA, Widiyanto G, et al. 2018. Liver transplant score for prediction of biliary atresia patients' survival following Kasai procedure. *BMC Res Notes*, 11:381.
72. Widyasari A, Pravitasari WA, Dwihantoro A, et al. 2018. Functional outcomes in Hirschsprung disease patients after transabdominal Soave and Duhamel procedures. *BMC Gastroenterol*, 18:56.
73. Gunadi, Sunardi M, Budi N, et al. 2018. The impact of down-regulated SK3 expressions on Hirschsprung disease. *BMC Med Genet*, 19:24
74. Parahita IG, Makhmudi A, Gunadi. 2018. Comparison of Hirschsprung-associated enterocolitis following Soave and Duhamel procedures. *J Pediatr Surg*. 53:1351-4.
75. Makhmudi A, Aryandono T, Sudiharto P, et al. 2018. ICAM1 K469E polymorphism effect in gastroschisis patients. *Int Surg*, 102:362-366.

Buku

1. Deanov A, Rabbany F, Gunadi et al. 2022. Pedoman NGS Illumina untuk Implementasi Surveilans SARS-CoV2

