

DISERTASI

**ANALISIS BIODIVERSITAS MIKROBIOM PADA KEJADIAN KARSINOMA
GASTER DAN NON KARSINOMA GASTER
(ASPEK MOLEKULER DAN HISTOPATOLOGI)**

**BIODIVERSITY ANALYSIS OF MICROBIOME IN GASTRIC CARCINOMA AND
NON-GASTRIC CARCINOMA: MOLECULAR AND HISTOPATHOLOGICAL
ASPECTS**

Disusun dan diajukan oleh:

RINI RACHMAWARNI BACHTIAR

C013202034



PROGRAM STUDI DOKTOR ILMU KEDOKTERAN

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2024



Optimized using
trial version
www.balesio.com

DISERTASI

**ANALISIS BIODIVERSITAS MIKROBIOM PADA KEJADIAN
KARSINOMA GASTER DAN NON KARSINOMA GASTER
(ASPEK MOLEKULER DAN HISTOPATOLOGI)**

**BIODIVERSITY ANALYSIS OF MICROBIOME IN GASTRIC
CARCINOMA AND NON-GASTRIC CARCINOMA :
MOLECULAR AND HISTOPATHOLOGICAL ASPECTS**

Disusun dan diajukan
Oleh

Rini Rachmawarni Bachtiar
C013202034

*Telah dipertahankan di hadapan Penilai Ujian yang dibentuk dalam rangka
Penyelesaian Studi Program Studi Doktor Ilmu Kedokteran
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin
pada tanggal, 15 Februari 2024
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan*

Menyetujui

Promotor,

Prof. dr. Muh. Nasrum Massi, Ph.D, Sp.MK(K)
Nip.19670910 199603 1 001

Co. Promotor

Dr. dr. Nu'man AS Daud, Sp.PD-KGEH, FINASIM Nip.19711214 200003 1 004

Co. Promotor

Dr. dr. A. M. Luthfi Parewangi, Sp.PD-KGEH, FINASIM Nip.19671214 200003 1 004

Ketua Program Studi S3
Ilmu Kedokteran,

Dr. dr. Irfan Idris, M.Kes
Nip.19671103 199802 1 001

Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin,

Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD-KGH, FINASIM Sp.GK
Nip.19680530 199603 2 001



ABSTRAK

RINI RACHMAWATI BACHTIAR. Analisis Biodiversitas Mikrobiom pada Kejadian Karsinoma Gaster dan Nonkarsinoma Gaster: Aspek Molekuler dan Histopatologi (dibimbing oleh Muh. Nasrum Massi, Nu'man As Daud, dan A. M. Luthfi Parewangi).

Mikrobiom merupakan komunitas mikroba khas yang mendiami habitat yang khusus dengan properti fisikokimia yang berbeda, terutama pada saluran cerna. Diversitas dan komposisi mikrobiota gaster mengalami perubahan signifikan pada mikrohabitat lambung yang normal, peritumoral, dan tumoral. Penelitian ini bertujuan mengetahui biodiversitas mikrobiom pada pasien dengan karsinoma gaster dan nonkarsinoma gaster. Metode penelitian menggunakan kajian potong lintang (*cross-sectional*) terhadap 119 subjek pada Gastro Center di Rumah Sakit Dr. Wahidin Sudirohusodo, Makassar, Sulawesi Selatan, Indonesia. Subjek penelitian dikelompokkan menjadi karsinoma gaster dan nonkarsinoma gaster juga terinfeksi *H. pylori* serta tidak berdasarkan hasil histopatologi jaringan lambung yang diambil menggunakan esofagogastroduodenoskopi. Mikrobiom gaster dianalisis menggunakan sekuens 16S r-RNA. Seluruh data disumasikan dan dilakukan tabulasi silang. Uji chi-Square digunakan untuk menentukan hubungan antarmikrobiom dominan dengan kejadian karsinoma gaster terhadap nonkarsinoma gaster. Hasil penelitian menunjukkan *Stenotrophomonas maltophilia* merupakan bakteri yang secara signifikan berpengaruh terhadap kejadian karsinoma gaster (OR CI 95% 3.4 (1.1--10.8) $p=0.03$). Sebaliknya, genus *Acinetobacter* merupakan faktor protektif terhadap karsinoma gaster (OR CI 95% 0.1 (0.1-0.9). Penurunan diversitas berhubungan dengan kejadian karsinoma gaster dengan tidak meratanya sebaran spesies. Disimpulkan bahwa terdapat perbedaan biodiversitas antara mikrobiom pada karsinoma gaster dan nonkarsinoma gaster

Kata kunci: biodiversitas mikrobiom, karsinoma gaster, nonkarsinoma gaster,



ABSTRACT

RINI RACHMAWATI BACHTIAR. *An Analysis of Microbiome Biodiversity in Gastric Carcinoma and Non-Gastric Carcinoma: Molecular and Histopathological Aspects* (supervised by Muh. Nasrum Massi, Nu'man As Daud, and A.M. Luthfi Parewangi)

The primary aim of this study is to discern and elucidate the specific alterations occurring in the microbiome during the progression of gastric carcinogenesis. Microbiomes represent unique assemblages of microbial communities that inhabit specific environments characterized by distinct physicochemical properties, especially in the gastrointestinal tract. The diversity and composition of gastric microbiota undergo substantial transformations across normal, peritumoral, and tumoral gastric microhabitats. This research was a cross-sectional study conducted on 119 patients in Gastro Center of Dr. Wahidin Sudirohusodo Central Hospital, Makassar, South Sulawesi, Indonesia. The subjects were classified into gastric carcinoma, gastritis, and ulcer groups based on histopathological analysis of gastric tissue from esophagogastroduodenoscopy. Gastric microbiome profiles of gastric tissue were analyzed using 16S rRNA sequencing. Baseline data were descriptively summarized and cross-tabulated. Chi-square test assessed the correlation between the dominant microbiome categorical group and the gastric carcinoma group, as opposed to the non-gastric carcinoma group provided that the requirements were met. The results show that *Stenotrophomonas maltophilia* stand out as the sole bacterium significantly exhibiting a higher abundance in subjects with gastric carcinoma than those without (OR CI 95% 3.4 (1.1-10.8) $p=0.03$). Conversely, *Acinetobacter* is identified as a protective factor against the incidence of gastric carcinoma (OR CI 95% 0.1 (0.1-0.9). Reduction in diversity correlated with the incidence of gastric carcinoma with an unequal distribution of species. In conclusions, the aforementioned research reveals a compelling narrative regarding the distinctions in microbiome biodiversity between states of gastric carcinoma and non-gastric carcinoma.

Key words: biodiversity microbiome, gastric carcinoma, non-gastric carcinoma





KEMENTERIAN PENDIDIKAN, KEBUDAYAAN RISET DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
FAKULTAS KEDOKTERAN
PROGRAM STUDI DOKTER KEDOKTERAN

Jl. Perintis Kemerdekaan Kampus Tamalanrea Km.10 Makassar 90245 Telp(0411)5077912,586010,(0411)586200
Psw.2186 Fax.586010,email : S3 Kedokteran01@yahoo.com

PERNYATAAN KEASLIAN DISERTASI

Yang Bertanda Tangan dibawah ini :

Nama : Rini Rachmawarni Bachtiar
NIM : C013202034
Program Studi : Doktor Ilmu Kedokteran
Jenjang : S3 Doktor

Menyatakan dengan ini karya tulis saya berjudul : **Analisis Biodiversitas Mikrobiom Pada Kejadian Karsinoma Gaster Dan Non Karsinoma Gaster (Aspek Molekuler Dan Histopatologi)**

Adalah karya tulis saya sendiri dan bukan merupakan pengambilan alihan tulisan orang lain, bahwa Disertasi yang saya tulis ini benar - benar merupakan hasil karya saya sendiri.

Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagai atau keseluruhan Disertasi ini hasil karya orang lain, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 16 Januari 2024

Yang menyatakan,



Rini Rachmawarni Bachtiar



**ANALISIS BIODIVERSITAS MIKROBIOM PADA KEJADIAN KARSINOMA
GASTER DAN NON KARSINOMA GASTER
(ASPEK MOLEKULER DAN HISTOPATOLOGI)**

**BIODIVERSITY ANALYSIS OF MICROBIOME IN GASTRIC CARCINOMA AND
NON-GASTRIC CARCINOMA: MOLECULAR AND HISTOPATHOLOGICAL
ASPECTS**

DISERTASI

Sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar Doktor

Program Studi Doktor

Ilmu Kedokteran

Disusun dan diajukan oleh:

RINI RACHMAWARNI BACHTIAR

C013202034

Kepada

PROGRAM STUDI DOKTOR ILMU KEDOKTERAN

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2024



LEMBAR PENGESAHAN DISERTASI

**ANALISIS BIODIVERSITAS MIKROBIOM PADA KEJADIAN KARSINOMA
GASTER DAN NON KARSINOMA GASTER
(ASPEK MOLEKULER DAN HISTOPATOLOGI)**

*BIODIVERSITY ANALYSIS OF MICROBIOME IN GASTRIC CARCINOMA AND NON-
GASTRIC CARCINOMA: MOLECULAR AND HISTOPATHOLOGICAL ASPECTS*

Diajukan oleh :

Rini Rahmawarni Bachtiar

C013202034

Telah diajukan dalam sidang pembacaan hasil penelitian pada :

18 Januari 2024

Menyetujui

Promotor

Prof. dr. Muh. Nasrum Massi, Ph.D, Sp.MK (K)

NIP. 196709101996031001

Co-Promotor

Co-Promotor

Dr. dr. Nu'man AS Daud, SpPD-KGEH

NIP. 19711214200031004

Dr. dr. A.M. Luthfi Parewangi, SpPD-

KGEH

NIP.197012022005021002

Ketua Program Studi S3
Ilmu Kedokteran

Dr. dr. Irfan Idris, M.Kes

Nip. 19671103 199802 1 001



DAFTAR TIM PENGUJI

Promotor	: <u>Prof. dr. Muh. Nasrum Massi, Ph.D, Sp.MK (K)</u>
Ko-Promotor	: <u>Dr. dr. Nu'man AS Daud, SpPD-KGEH</u>
Ko-Promotor	: <u>Dr. dr. A.M. Luthfi Parewangi, SpPD-KGEH</u>
Penguji eksternal	: dr. Sri Jayanti, Ph.D
Penguji	: Dr. dr. Irfan Idris, M.Kes
Penguji	: dr. Firdaus Hamid, Ph.D, Sp.MK(K)
Penguji	: dr. Muh. Husni Cangara, Ph.D, Sp.PA(K), DFM
Penguji	: Dr. dr. Burhanuddin Bahar, MS



PERNYATAAN KEASLIAN DISERTASI

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Rini Rahmawarni Bachtiar

NIM : C013202034

Program Studi : Ilmu Kedokteran

Pendidikan : Doktor Ilmu Kedokteran, Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis dengan judul “**Analisis Biodiversitas Mikrobiom pada Kejadian Karsinoma Gaster dan Non Karsinoma Gaster (Aspek Molekuler dan Histopatologi)**” adalah karya saya sendiri dan tidak melanggar hak cipta pihak lain. Apabila di kemudian hari Tesis karya saya ini terbukti bahwa sebagian atau keseluruhannya adalah hasil karya orang lain yang saya pergunakan dengan cara melanggar hak cipta pihak lain, maka saya bersedia menerima sanksi.

Makassar, Februari 2024

Yang menyatakan

Rini Rahmawarni Bachtiar



KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan ke hadirat Allah SWT, atas segala limpahan rahmat dan karunia-Nya. Teriring Salam dan Sholawat kepada nabi Muhammad SAW beserta keluarga dan sahabat-sahabat beliau. Alhamdulillah, penulis berhasil menyelesaikan disertasi yang berjudul “Analisis Biodiversitas Mikrobiom pada Kejadian Karsinoma Gaster dan Non Karsinoma Gaster (Aspek Molekuler dan Histopatologi)” ini.

Penulis mengucapkan terima kasih kepada **Prof. dr. Nasrum Massi, Ph.D, SpMK (K)**, sebagai promotor, yang dengan telaten membimbing, memberi solusi dan mengarahkan penulis. Kepada **Dr. dr. A. M. Luthfi Parewangi, SpPD-KGEH, FINASIM** dan **Dr. dr. Nu'man AS Daud, SpPD-KGEH, FINASIM**, sebagai co-promotor yang telah meluangkan waktunya untuk membimbing, memberikan kritik, saran dan perbaikan, serta memberikan dorongan secara terus-menerus kepada penulis agar dapat menyelesaikan disertasi ini.

Terimakasih sebesar-besarnya penulis ucapkan kepada tim penguji **dr. Sri Jayanti, Ph.D; Dr. dr. Irfan Idris, M.Kes; dr. Firdaus Hamid, Ph.D, Sp.MK(K); dr. Muh. Husni Cangara, Ph.D, SpPA(K), DFM; Dr. dr. Burhanuddin Bahar, MS** atas masukan, koreksi dan bimbingan yang telah diberikan sehingga disertasi ini menjadi lebih sempurna.

Ucapan terima kasih dan penghargaan setinggi-tingginya kepada **Prof. Dr. Ir. Jamaluddin Jompa, M.Sc** dan **Prof. Dr. Dwia A. Tina Pulubuhu, MA** selaku Rektor dan mantan Rektor Universitas Hasanuddin, atas kesempatan yang diberikan kepada saya untuk mengikuti Pendidikan Doktor di Universitas Hasanuddin. **Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD, K-GH, Sp.GK**, Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, yang senantiasa memberikan motivasi, mengawasi kelancaran proses pendidikan Doktor Ilmu Kedokteran sanuddin. **Prof. dr. Budu, Sp.M(K), M.MED.ED**, Mantan Dekan Fakultas



Kedokteran Universitas Hasanuddin, atas kesempatan yang diberikan untuk mengikuti Program Pendidikan Doktor Ilmu Kedokteran. **dr. Andi Aryandy, Ph.D** ketua Departemen Fisiologi dan **dr. M. Aryadi Arsyad; MbiomedSc, Ph.D** mantan ketua Departemen Fisiologi dan **seluruh jajaran staf Fisiologi** Universitas Hasanuddin yang selalu mendukung penulis dalam menempuh Pendidikan. **Prof. Dr. dr. Andi Makbul Aman, Sp.PD, K-EMD**, Ketua Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin memberi nasihat dan dorongan yang sangat berharga kepada saya dalam mengikuti Pendidikan,

Terima kasih Ketua program S3 **dr. Irfan Idris, M.Kes** dan sekretaris **Dr. dr. Risna Halim Mubin, SpPD-KTI** beserta jajarannya Bapak **Akmal**, Bapak **Mumu** dan bapak **Rahmat**. Terima kasih atas kesempatan, dukungan dan bantuannya.

Penghargaan setinggi-tingginya kepada **Prof. Dr. dr. Syakib Bakri, SpPD-KGH; Prof. dr. Irawan Yusuf, Ph.D; Prof. Dr. dr. Idrus Paturusi, SpB, SpOT(K) dan Prof. Dr. dr. Dadang Makmun, SpPD-KGEH** yang banyak berperan memberikan arahan, bimbingan, saran kepada penulis dalam perjalanan pendidikan akademik maupun non akademik, tidak dapat disampaikan dalam kata betapa bersyukur penulis sampai saat ini, sesungguhnya Allah SWT sebaik-baik pemberi balasan.

Teriring doa kepada orang tua tercinta **Alm. Bapak Prof. Dr. dr. Bachtiar Razak, PHK, SpRad; Alm. Ibu Dra. Sri Mulyati; Alm. Bapak Ande Abdul Latief; Alm. Ibu Rabiah Pakki**. Terima kasih atas semua pengorbanan tanpa pamrih, doa, cinta, kasih sayang dan inspirasi yang telah Ayah-Ibu berikan. Kepada saudara-saudara, sahabat, teman dan keluarga besar terima kasih atas dukungan dan doanya. Ucapan cinta, hormat dan terima kasih kepada Suami tercinta **dr. Taufiqquhidayat Ande, SpRad-KRI**. Kepada

ng hebat **Taqia Ande, Tamima Ande dan Tazqira Ande** terima kasih atas n dan kesabaran kalian selama ini.



Penulis juga mengucapkan terima kasih kepada seluruh staf Divisi Gastroenterohepatologi IPD FKUH, pegawai, perawat, peserta didik SP1 dan Sp2 (**dr. Ranu, dr. Ida, dr, Yayuk, dr, Ikhsan) dr. Nova Tiert, SpPD, dr. Muh. Ariiq Saifullah** dan semua pihak yang telah memberikan dukungan terhadap penulisan disertasi ini. Semoga kebaikan-kebaikan dari semua pihak di atas mendapat keberkahan dan dicatat sebagai amal ibadah oleh Allah SWT.

Penulis menyadari bahwa disertasi ini masih jauh dari sempurna, namun berharap hasil disertasi ini dapat memberikan banyak manfaat baik untuk pasien, institusi, dan negara. Oleh karena itu, kritik dan saran sangat penulis harapkan untuk dapat menyempurnakan disertasi ini.

Makassar, Februari 2024

Rini Rahmawarni Bachtiar



DAFTAR ISI

HALAMAN SAMPUL	0
LEMBAR PENGESAHAN DISERTASI	vi
DAFTAR TIM PENGUJI.....	vii
PERNYATAAN KEASLIAN DISERTASI.....	viii
KATA PENGANTAR.....	ix
DAFTAR ISI	xii
DAFTAR TABEL	xv
DAFTAR GAMBAR.....	xvi
DAFTAR SINGKATAN.....	xvii
ABSTRACT	xviii
ABSTRAK	xix
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1. Latar belakang.....	1
1.2. Rumusan masalah	5
1.3. Tujuan penelitian	5
1.3.1. Tujuan umum.....	5
1.3.2. Tujuan khusus.....	5
1.4. Manfaat penelitian	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	7
2.1. Etiologi dan Patofisiologi Karsinoma Gaster.....	7
2.2. Faktor Risiko dan Biomarker Utama pada Karsinoma Gaster	11



2.3	Mikrobiom, Metabolit dan Mekanisme Karsinogenesis Karsinoma Gaster	13
BAB III KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS		
PENELITIAN.....		
3.1	Kerangka teori.....	16
3.2	Kerangka konseptual.....	17
3.3	Hipotesis	17
BAB IV METODE PENELITIAN.....		
4.1	Jenis penelitian dan rancangan penelitian yang digunakan	18
4.1.1	Jenis penelitian	18
4.1.2	Rancangan penelitian.....	18
4.2	Populasi, subjek dan jumlah minimal subjek.....	19
4.2.1	Populasi	19
4.2.2	Penghitungan jumlah sampel.....	19
4.2.3	Subjek.....	20
4.2.4	Kriteria inklusi dan eksklusi.....	20
4.3	Variabel penelitian.....	21
4.3.1	Variabel bebas	21
4.3.2	Variabel terikat	21
4.3.3	Definisi operasional variabel.....	21
4.3.4	Lokasi penelitian	22
4.3.5	Waktu penelitian.....	22
	alur penelitian	22



4.5	Alur penelitian	23
4.6	Cara mengolah dan analisis data.....	23
BAB V HASIL		25
5.1	Karakteristik pasien	25
5.2	Mikrobiom dan Karsinoma Gaster	26
BAB VI PEMBAHASAN		29
6.1	Karakteristik subjek penelitian	29
6.2	Mikrobiom dan Karsinoma Gaster	30
6.3	Diversitas mikrobiom perjalanan karsinoma gaster.....	34
6.4	Mikrobiom sebagai gambaran karsinogenesis karsinoma gaster.....	35
BAB VII KESIMPULAN DAN SARAN		37
7.1	Kesimpulan	37
7.2	Saran	37
DAFTAR PUSTAKA.....		38
LAMPIRAN		52



DAFTAR TABEL

Tabel 1. Definisi operasional variabel.....	21
Tabel 2. Karakteristik pasien	25
Tabel 3. Hubungan karakteristik dengan karsinoma gaster.....	26
Tabel 4. Mikrobiom dan Karsinoma Gaster	27
Tabel 5. Genus Mikrobiom dan Karsinoma Gaster	28
Tabel 6. Shannon Diversity dan Equitability Index	28



DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Patogenesis Karsinoma Gaster berdasarkan Kaskade Correa (Malfertheiner et al., 2023).....	9
Gambar 2 Kerangka teori	16
Gambar 3 Kerangka konseptual	17
Gambar 4. Rancangan penelitian.....	18
Gambar 5. Kerangka operasional	23
Gambar 6. <i>Timeline</i> Mikrobiom Karsinoma Gaster	36



DAFTAR SINGKATAN

AG	: <i>Atrophic gastritis</i>
CagA	: <i>Cytotoxin-associated gene A</i>
DNA	: <i>Deoxyribonucleic acid</i>
<i>H. pylori</i>	: <i>Helicobacter pylori</i>
IBD	: <i>Inflammatory bowel disease</i>
IM	: <i>Intestinal metaplasia</i>
RNS	: <i>Reactive nitrogen species</i>
ROS	: <i>Reactive oxygen species</i>
VacA	: <i>Vacuolating cytotoxins</i>



ABSTRACT

Biodiversity Analysis of Microbiome in Gastric Carcinoma and Non-Gastric Carcinoma:
Molecular and Histopathological Aspects
Rini Rachmawarni Bachtiar

BACKGROUND: Microbiomes represent unique assemblages of microbial communities that inhabit specific environments characterized by distinct physicochemical properties, especially in the gastrointestinal tract. The diversity and composition of the gastric microbiota undergo substantial transformations across normal, peritumoral, and tumoral gastric microhabitats. The primary objective of this study is to discern and elucidate the specific alterations occurring in the microbiome during the progression of gastric carcinogenesis.

METHODS: A cross-sectional study was conducted on 119 patients in Gastro Center Dr. Wahidin Sudirohusodo Central Hospital, Makassar, South Sulawesi, Indonesia. Subjects were classified into gastric carcinoma, gastritis, and ulcer groups based on histopathological analysis of gastric tissue from esophagogastroduodenoscopy. Gastric microbiome profiles of gastric tissue were analyzed using 16S rRNA sequencing. Baseline data were descriptively summarized and cross-tabulated. The Chi-square test will assess the association between the dominant microbiome categorical group and the gastric carcinoma group, as opposed to the non-gastric carcinoma group, provided that the requirements are met.

RESULTS: *Stenotrophomonas maltophilia* stood out as the sole bacterium exhibiting significantly higher abundance in subjects with gastric carcinoma than those without (OR CI 95% 3.4 (1.1-10.8) $p=0.03$). Conversely, *Acinetobacter* was identified as a protective factor against the incidence of gastric carcinoma (OR CI 95% 0.1 (0.1-0.9). Reduction in diversity associated with gastric carcinoma an unequal distribution of species.

CONCLUSIONS: The culmination of the aforementioned study reveals a compelling narrative regarding the distinctions in microbiome biodiversity between states of gastric carcinoma and non-gastric carcinoma.

Keywords: microbiome, gastric carcinoma, gastritis, gastric ulcer



ABSTRAK

Analisis Biodiversitas Mikrobiom pada Kejadian Karsinoma Gaster dan Non Karsinoma Gaster (Aspek Molekuler Dan Histopatologi)
Rini Rachmawarni Bachtiar

Latar belakang: Mikrobiom merupakan komunitas mikroba khas yang mendiami habitat yang khusus dengan properti fisikokimia yang berbeda terutama pada saluran cerna. Diversitas dan komposisi mikrobiota gaster mengalami perubahan signifikan pada mikrohabitat lambung yang normal, peritumoral, dan tumoral. penelitian ini bertujuan mengetahui biodiversitas mikrobiom pada pasien dengan karsinoma gaster dan non-karsinoma gaster.

Metode: Penelitian *cross-sectional* pada 119 subjek pada Gastro Center di Rumah Sakit Dr. Wahidin Sudirohusodo, Makassar, Sulawesi Selatan, Indonesia. Subjek penelitian di kelompokkan menjadi karsinoma gaster dan non-karsinoma gaster juga terinfeksi *H. pylori* serta tidak berdasarkan hasil histopatologi jaringan lambung yang diambil menggunakan esofagogastroduodenoskopi. Mikrobiom gaster dianalisis menggunakan sekuens 16S rRNA. Seluruh data disumasikan dan dilakukan tabulasi-silang. Uji Chi-square untuk menentukan hubungan antar mikrobiom dominan dengan terhadap kejadian karsinoma gaster terhadap non-karsinoma gaster.

Hasil: *Stenotrophomonas maltophilia* merupakan bakteri yang secara signifikan berpengaruh terhadap kejadian karsinoma gaster (OR CI 95% 3.4 (1.1-10.8) $p=0.03$). Sebaliknya, genus *Acinetobacter* merupakan faktor protektif terhadap karsinoma gaster (OR CI 95% 0.1 (0.1-0.9). Penurunan diversitas berhubungan dengan kejadian karsinoma gaster dengan tidak meratanya sebaran spesies.

Kesimpulan: terdapat perbedaan biodiversitas antara mikrobiom pada karsinoma gaster dan non-karsinoma gaster.

Kata kunci: mikrobiom, karsinoma gaster, gastritis, ulkus gaster



BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar belakang

Mikrobiom merupakan komunitas mikroorganisme, seperti bakteri, fungi, virus, dan variasi genetiknya, yang secara alami di dalam tubuh manusia. Mikrobiom merupakan komunitas mikroba khas yang mendiami habitat yang khusus dengan properti fisikokimia yang berbeda. Istilah ini sering digunakan untuk menggambarkan mikroorganisme yang hidup di atau pada bagian tertentu dari tubuh, seperti kulit atau saluran pencernaan. Saluran cerna merupakan bagian habitat mikrobiom terbesar. Mikrobiom manusia bersifat beragam, dan setiap bagian tubuh memiliki komunitas mikroba yang berbeda. Mikrobiom bersifat dinamis dan dapat berubah sebagai respons terhadap faktor-faktor lingkungan, seperti diet, obat, dan paparan lingkungan. Mikrobiom memainkan peran penting dalam kesehatan manusia, melindungi terhadap patogen, membantu perkembangan imunitas, dan memungkinkan pencernaan makanan untuk menghasilkan energi. Mikrobiom dapat memengaruhi kesehatan dengan banyak cara dan bahkan dapat mempengaruhi respons terhadap zat-zat tertentu (Bajinka et al., 2020; Del Frari & Ferreira, 2021; El-Sayed et al., 2021; Feye et al., 2020; Glowacki & Martens, 2020; Pramanick et al., 2022).

Mikrobiom membantu pencernaan, memberikan manfaat imunitas, dan memengaruhi berbagai aspek kesehatan. Ketidakseimbangan antara mikroba yang menguntungkan dan merugikan dalam usus dapat berkontribusi pada peningkatan berat



badan, kadar gula darah tinggi, kolesterol tinggi, dan gangguan lainnya. Ketidakseimbangan mikrobiota normal dalam usus telah dikaitkan dengan kondisi gastrointestinal seperti *inflammatory bowel disease* (IBD) serta manifestasi penyakit sistemik yang lebih luas seperti obesitas, diabetes tipe 2, dan atopi. Mikrobiota sehat memberikan perlindungan dari organisme patogen yang masuk ke dalam tubuh dan mencegah pertumbuhan berlebih bakteri berbahaya dengan bersaing untuk tempat utama aktivitas kekebalan dan produksi antimikroba (Forgie et al., 2019; Hills Jr. et al., 2022; Martinez-Guryn et al., 2019; Mitra et al., 2019; Rackerby et al., 2020).

Karsinoma gaster merupakan salah satu keganasan gastrointestinal paling sering dengan tingkat kematian yang tinggi. Karsinoma gaster merupakan patologi multifaktorial seperti pada karsinogenesis lain (Caniparoli et al., 2022). Patofisiologi kanker lambung adalah proses kompleks, bertahap yang melibatkan berbagai perubahan genetik dan epigenetik pada onkogen, *tumor suppressor gene*, gen perbaikan *deoxyribonucleic acid* (DNA) (tp53), regulator siklus sel, dan molekul sinyal (Palrasu et al., 2021; Puneet et al., 2018; Usui et al., 2021). Infeksi *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) merupakan salah satu faktor penyebab terjadinya karsinoma gaster selain diet, kebiasaan dan air. Infeksi bakteri ini menyebabkan perubahan tingkat keasaman lambung dan kerusakan mukosa (Moss, 2017). Perubahan keasaman lambung menyebabkan terjadinya perubahan mikrobiom dan respon imunitas terhadap

(J. Y. Yoo et al., 2020).



Diversitas dan komposisi mikrobiota gaster mengalami perubahan signifikan pada mikrohabitat lambung yang normal, peritumoral, dan tumoral. Kondisi ini menunjukkan hubungan antara mikrobiom gaster dan karsinogenesis gaster. Diversitas pada populasi memperlihatkan keragaman lokus kuantitatif mikrobiom. Perubahan disbiotik dalam diversitas dan komposisi mikrobiom gaster terjadi selama proses karsinogenesis gaster termasuk perubahan fisiologis dalam mikrobiom yang mungkin mendukung karsinogenesis pada kanker lambung (Cavadas et al., 2020; D. Liu et al., 2022; J. Yang et al., 2021).

H. pylori merupakan bakteri yang berkaitan erat dengan proses karsinogenesis gaster dengan memproduksi metabolit *reactive oxygen species* (ROS), *reactive nitrogen species* (RNS) dan *cytotoxin-associated gene A* (CagA) yang menyebabkan perubahan mukosal secara berkesinambungan sesuai dengan kaskade Correa. CagA mengganggu beberapa jalur sinyal seluler dengan berperan sebagai *scaffold*, menyebabkan aktivasi onkogenik langsung dan ketidakstabilan genetik. Mekanisme yang mendasari stres oksidatif yang diinduksi oleh *H. pylori*. Faktor virulensi *H. pylori*, CagA dan *vacuolating cytotoxins* (VacA), berkaitan dengan produksi ROS dan peran mereka dalam diferensiasi karsinoma gaster. Produksi ROS atau RNS yang berlebihan di dalam lambung dapat merusak DNA dalam sel epitel lambung menunjukkan keterlibatannya dalam karsinogenesis gaster (Abdullah et al., 2019; Baj, Brzozowska, et al., 2020; Ielo et al., 2022; Gajewski et al., 2022; Jain et al., 2021; Kidane, 2018).



Bakteri lain menginduksi terjadinya kerusakan dengan metabolit berupa nitrosamin. *Nitrosating agent* diketahui terlibat dalam karsinogenesis gaster, dan beberapa bakteri, seperti *Veillonella*, *Clostridium*, *Haemophilus*, *Staphylococcus*, *Neisseria*, *Lactobacillus*, dan *Nitrospirae*, berkontribusi pada karsinogenesis gaster dengan merangsang produksi senyawa nitrosamin. Bakteri yang memiliki kemampuan nitrosasi atau mereduksi nitrat ditemukan lebih melimpah pada pasien karsinoma gaster dibandingkan dengan individu sehat (Barra et al., 2021; Fahrer & Christmann, 2023; C. H. Park et al., 2019; L.-L. Wang et al., 2018).

Terjadinya perubahan mikrobiom akibat interaksi imunologis pada saluran cerna. Perubahan pada kondisi mikrobiom menyebabkan hasil metabolit yang berbeda interaksinya (Meng et al., 2018; Weng et al., 2019). Gangguan metabolit ini menginduksi karsinogenesis (Castaño-Rodríguez et al., 2017; Nasr et al., 2020). Oleh karena itu, mikrobiom dapat menjadi penanda terjadinya perubahan lingkungan gastrointestinal yang menjadi pemicu terjadinya karsinoma gaster.

Identifikasi genus yang terlibat dalam penyakit adalah alat penting untuk mengungkapkan mekanisme imunopatobiologi karsinoma gaster dan mengungkapkan mekanisme karsinogenesis secara interaksi kompleks imunitas saluran cerna. Korelasi kompleks ini berkaitan dengan dengan progresivitas karsinoma gaster.



1.2. Rumusan masalah

Bagaimana biodiversitas mikrobiom pada pasien dengan karsinoma gaster dan non-karsinoma gaster?

1.3. Tujuan penelitian

1.3.1. Tujuan umum

Mengetahui biodiversitas mikrobiom pada pasien dengan karsinoma gaster dan non-karsinoma gaster.

1.3.2. Tujuan khusus

1. Mengetahui deskripsi biodiversitas pada karsinoma gaster dan non-karsinoma gaster.
2. Mengetahui hubungan perubahan diversitas mikrobiom pada karsinoma gaster terhadap non-karsinoma gaster.

1.4. Manfaat penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat baik bagi pasien, peneliti, institusi, dan ilmu pengetahuan. Manfaat yang diharapkan berupa:

1. Manfaat akademis

Penelitian ini dapat menjadi sumber rujukan dan pemahaman tentang kecenderungan patofisiologi karsinoma gaster berdasarkan dominansi mikrobiom tertentu.



2. Manfaat teoretis

Dari segi ilmu pengetahuan penelitian ini dapat memberi informasi mengenai mikrobiom sebagai *niche* karsinoma gaster sebagai patofisiologi perjalanan penyakit karsinoma gaster.

3. Manfaat klinis

Hasil penelitian ini diharapkan dapat dijadikan acuan dalam menentukan kebijakan penilaian prediksi karsinoma gaster berdasarkan pemeriksaan mikrobiom dominan. Penelitian ini diharapkan mendapatkan skrining karsinoma gaster yang dapat digunakan secara praktis dalam menentukan langkah profilaksis standar karsinoma gaster.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Karsinogenesis Karsinoma Gaster

Karsinoma gaster merupakan karsinoma asal epitel lambung (Mukkamalla et al., 2023). Karsinoma gaster merupakan kondisi karsinogenesis yang berlangsung kronik dan melibatkan interaksi kompleks antara berbagai kerentanan dan faktor risiko (Rawla & Barsouk, 2019; Thrift & El-Serag, 2020). Karsinoma gaster umumnya terjadi pada populasi usia lebih dari 45 tahun dengan progresi gejala yang cepat. Sekitar 990.000 diagnosis karsinoma gaster ditegakkan dan 738.000 mengalami kematian setiap tahun di seluruh dunia (Machlowska et al., 2020; Sitarz et al., 2018).

Karsinogenesis pada lambung terjadi melalui proses yang panjang dan bersifat multifaktorial. *H. pylori* merupakan faktor yang paling jelas menyebabkan terjadinya karsinoma gaster (Moss, 2017). Karsinoma gaster pada kondisi infeksi *H. pylori* terjadi secara bertahap diawali dengan gastritis superfisial, inflamasi kronik, gastritis atrofik, metaplasia, displasia dan menjadi karsinoma gaster. *H. pylori* merusak barier mukosa dan mengganggu fungsi lambung (Alfarouk et al., 2019; X.-Y. Zhang et al., 2017). Faktor genetik merupakan salah satu penyebab terjadinya karsinoma gaster pada gen yang mengode *E-cadherin*. Kejadian karsinoma gaster dengan riwayat keluarga sangat berkaitan. Kerentanan ini dipicu afinitas *H. pylori* pada pejamu dan kondisi perlindungan dari *tumor*

(I. J. Choi et al., 2020; Correa, 2018; Song et al., 2018).



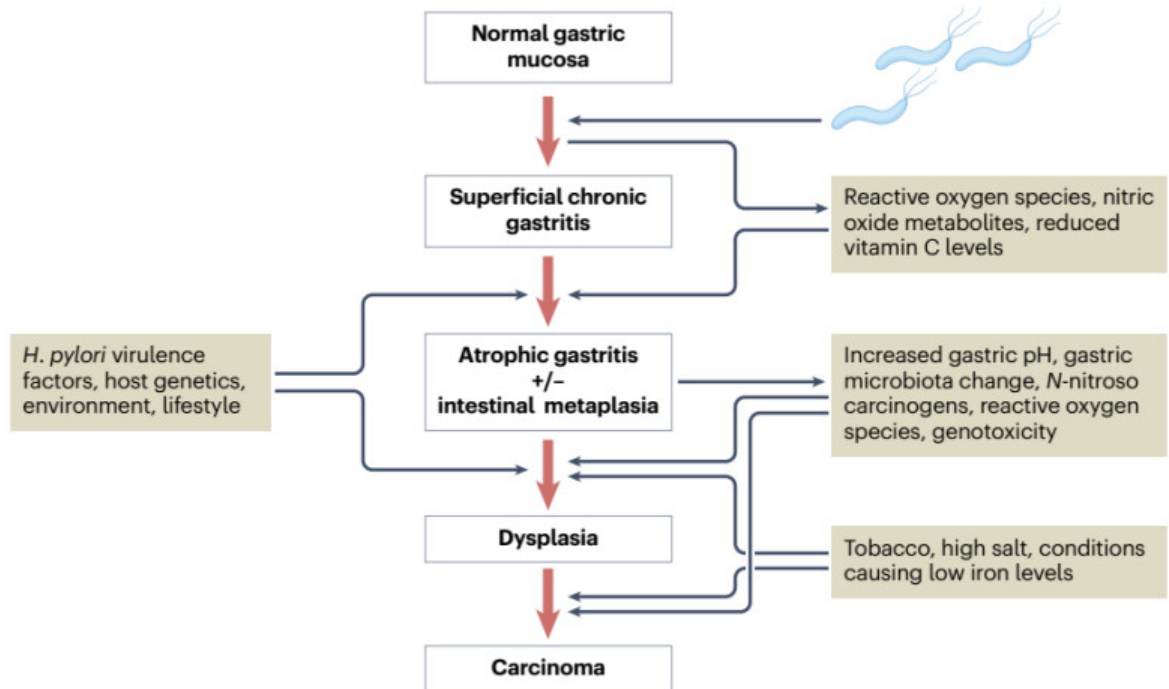
Faktor risiko lainnya adalah diet tinggi garam dan rendahnya konsumsi serat dan buah. Kondisi ini berhubungan dengan perburukan kontrol seluler pada garam dan perubahan mikrobiom (Rawla & Barsouk, 2019; Yusefi et al., 2018). Konsumsi alkohol dan perokok juga merupakan faktor risiko karsinoma gaster akibat terjadinya perubahan epitelial dalam waktu yang lama (Machlowska et al., 2020; Na & Lee, 2017; Vanella et al., 2019).

Karsinoma gaster terjadi melalui mekanisme yang kompleks. Mukosa lambung normal memiliki perlindungan berupa asam lambung, imunoglobulin A dan G, mediator gas, faktor pertumbuhan dan mukus (Galura et al., 2019). Kegagalan lambung mempertahankan efek protektifnya menyebabkan kerentanan infeksi *H. pylori*. Terjadi defek pada produksi asam lambung dan kegagalan imunitas adaptif. Penurunan keasaman lambung menyebabkan eliminasi *H. pylori* terganggu disertai dengan faktor enzim urease yang mengganggu keseimbangan asam lambung (Sung et al., 2018). Imunoglobulin A dan G merupakan faktor imunitas penting pada lambung sebagai bagian dari imunitas adaptif (Smirnova et al., 2022). Imunoglobulin G menjadi penanda terbentuknya imunitas adaptif terhadap *H. pylori* (Rupp, 2022).

Karsinoma gaster berkaitan dengan inflamasi yang terjadi secara terus-menerus. Kondisi yang sebagian besar dicetuskan oleh *H. pylori*. Interaksi ini dapat dijelaskan dengan kaskade Correa melalui beberapa tahapan dari *atrophic gastritis* (AG), *intestinal metaplasia* (IM), displasia derajat ringan, displasia derajat berat dan karsinoma gaster (He



et al., 2022) Evolusi lesi yang dicetuskan oleh *H. pylori* dimulai dengan terjadinya AG dengan penurunan jumlah sel (Caguazango, 2020; Xi et al., 2023).



Gambar 1. Patogenesis Karsinoma Gaster berdasarkan Kaskade Correa (Malfertheiner et al., 2023)

Karsinogenesis pada karsinoma gaster akibat interaksi antara faktor imunologis dan mikrobiom dapat berasal akibat nitrosamin yang berkaitan dengan produksi nitrosamin oleh mikrobiom (Ferreira et al., 2018). Kondisi ini dihipotesiskan berkaitan dengan kaskade Correa melalui proses menurunnya produksi HCl sebagai akibat pembentukan derivat nitrosamin (Lahner et al., 2020). Mikrobiom merupakan komponen yang melakukan konversi nitrosamin. Tetapi kondisi ini juga berkaitan dengan diet dan konsumsi obat-

yang mereduksi produksi asam lambung (Ndegwa et al., 2020; R Martin, 2019). Produksi HCl ternyata berhubungan dengan penurunan imunitas *innate*



dan kelainan interaksi dengan imunitas adaptif. Kondisi ini merupakan akibat dari disbiosis mikrobiom terutama yang memiliki kemampuan sintesis derivat nitrosamin (Schulz et al., 2019).

Faktor virulensi *H. pylori* seperti kerusakan mukosa akibat inflamasi, adanya ROS atau RNS serta adanya CagA dan VacA. Kondisi ini merupakan faktor-faktor yang menyebabkan keberlangsungan kehidupan *H. pylori*. CagA memodulasi jalur β -catenin pada karsinoma gaster sehingga memicu proliferasi karsinoma gaster. VacA menyebabkan produksi vesikel membran mirip vakuol dalam sitoplasma sel-sel gaster. VacA memberikan berbagai efek pada sel-sel target, termasuk gangguan fungsi mitokondria dan stimulasi apoptosis. Adanya VacA menyebabkan akumulasi CagA dalam sel epitel gaster, menunjukkan bahwa VacA mempromosikan akumulasi CagA pada infeksi *H. pylori* (Abdullah et al., 2019; Eslami et al., 2019; Imai et al., 2021; Ito et al., 2020; Krzysiek-Maczka et al., 2019; J. Park et al., 2018).

Mekanisme pasca metaplasia pada tahapan karsinoma gaster meliputi angiogenesis, proliferasi seluler abnormal dan komponen anti-apoptosis. Angiogenesis pada karsinoma gaster diinduksi sitokin proinflamasi dan faktor pertumbuhan vaskuler (Forma et al., 2021; Tamma et al., 2018). Proliferasi abnormal dipicu kerusakan regulator seluler yang menyebabkan aktivasi jalur pesinyalan terutama yang dimodulasi inflamasi seperti janus kinase (JAK) (Hibdon et al., 2019). Modulasi ini dipicu oleh ROS, RNS dan nitrosamin



sejak berkembangnya mikrobiom yang menghasilkannya (Engstrand & Graham, 2020; Sheweita & Alsamghan, 2020).

2.2 Mikrobiom Utama pada Karsinoma Gaster

Satu-satunya bakteri definitif yang memiliki efek karsinogenik pada karsinogenesis karsinoma gaster adalah *H. pylori* (Sukri et al., 2022; Takahashi-Kanemitsu et al., 2020). Beberapa bakteri berkaitan dengan karsinoma gaster akibat sifat invasifnya atau akibat metabolitnya (Coker et al., 2018; Pimentel-Nunes et al., 2021). Bakteri lain memiliki efek protektif karena menghambat pertumbuhan *H. pylori* (Thrastardottir et al., 2022). Efek ini berkaitan dengan aktivitas antigenik pada masing-masing bakteri. Keanekaragaman model antigenik serta variasi pada kondisi tertentu dapat memicu sistem imun sebagai awal terjadinya inflamasi kronik dan perubahan lingkungan lambung (de Assumpção et al., 2019; Kazmierczak-Siedlecka et al., 2022).

Bakteri yang menghasilkan derivat nitrosamin memberikan dampak merusak barier mukosa dan epitel lambung sehingga menyebabkan terjadinya inflamasi yang dapat berkembang menjadi gastritis dan menjadi faktor predisposisi pada infeksi *H. pylori* (Nasr et al., 2020; Navashenaq et al., 2022; Sheweita & Alsamghan, 2020). Efek paparan antigenik dan kerusakan mukosal menyebabkan gastritis (Israel & Peek Jr, 2018; Palrasu et al., 2021). Tanpa eradikasi, proses berlangsung kronik dan menyebabkan terjadinya kaskade Correa (J. Yang et al., 2021).



Bakteri lain memiliki efek melindungi mukosa lambung pada umumnya merupakan flora normal yang hidup pada lambung orang sehat (Stewart et al., 2020). Efek protektif yang diberikan berupa hambatan pertumbuhan pada *H. pylori*, mencegah kerusakan barier dan tidak bersifat antigenik serta menurunkan inflamasi yang terjadi pada lambung (Ferreira et al., 2018; Gunathilake et al., 2019; Meng et al., 2018; Smet et al., 2022). Modulasi ini berkembang didukung dengan *microenvironment* lambung yang terjaga dari paparan diet tinggi garam, makanan dengan pengawet serta rokok (Bouras et al., 2022; Butt et al., 2019; Thapa et al., 2019).

Beberapa genus yang meningkat pada karsinoma gaster adalah *Lactobacillus*, *Enterococcus*, *Carnobacterium*, *Parvimonas*, *Citrobacter*, *Clostridium*, *Achromobacter*, *Rhodococcus*, *Bacteriodes fragilis*, *Akkermanchia muciphila*, *Leptotrichia*, *Haemophilus*, *Campylobacter*, *Streptococcus* dan *Peptostreptococcus*. Sementara genus yang menurun pada karsinoma gaster seperti *Helicobacteriaceae*, *Neisseria*, *Acitenobacter*, *Vogesella* dan *Comamonadaceae*. Faktor ini berkaitan dengan patofisiologi karsinoma gaster berdasarkan kaskade Correa (X.-H. Chen et al., 2019; Smet et al., 2022; Sun et al., 2022).

Kerusakan pada karsinogenesis karsinoma lambung utamanya dipicu kondisi yang merusak barier epitel dan inflamasi serta kegagalan imunitas *innate* mempertahankan kondisi lambung yang stabil. Kerusakan pada barier epitel memungkinkan terjadinya interaksi antara mikrobiom dan hasil metabolitnya dengan komponen tubuh yang



menginduksi imunitas *innate* dan inflamasi. Sehingga, sifat inflamasi yang kronik bertahan akibat sitokin disekresi secara terus menerus (Ağagündüz et al., 2023; Nasr et al., 2020).

Setiap tahapan karsinogenesis pada karsinoma lambung memiliki ciri mikrobiomnya. Pada tahap awal *H. pylori* menginduksi terjadinya karsinoma gaster kemudian saat menjadi AG, *H. pylori* menurun dikarenakan kondisi yang diubahnya akibat produksi asam yang menurun. Sebaliknya, genus yang hidup dalam kondisi basa semakin banyak. Hal ini menunjukkan dinamika proses perubahan mikrobiom ditentukan oleh kondisi lingkungan yang ada (Png et al., 2022).

Perubahan tahapan karsinogenesis karsinoma lambung tidak terjadi secara spontan. Sehingga, mikrobiom yang ada dapat merupakan komponen yang berubah ataupun tetap tetapi mengalami adaptasi terutama yang mengalami sifat penurunan antigenik dan menghilang jika tidak memiliki kemampuan adaptasi. Seperti *H. pylori* yang memiliki siklus yang unik dengan banyak pada fase awal dan menurun setelah kemampuan menciptakan kondisi asam pada lambung menurun karena efek “bunuh diri” (Barra et al., 2021; de Assumpção et al., 2019).

2.3 Mikrobiom, Metabolit dan Mekanisme Karsinogenesis Karsinoma Gaster

Lactobacillus merupakan salah satu genus yang meningkat pada karsinoma gaster. Sebagai bakteri yang menghasilkan laktat bersama dengan genus *Clostridium* dan *Veilonella*, bakteri ini menghasilkan laktat yang menciptakan efek Warburg pada kondisi

anas seluler yang mempercepat pertumbuhan sel kanker dengan



meningkatkan glikolisis. Selain itu, proses lain yang terjadi pada metabolit laktat adalah terjadinya *immune-tolerance* pada mikrobiom jika berlangsung lebih lama menyebabkan mikrobiom yang patologis melakukan *immune-escape*. Akibat lain dari keberadaan laktat adalah meningkatnya *reactive oxygen species* dan menyebabkan respon inflamasi kronik (Q. Li & Yu, 2020; Vinasco et al., 2019; Zhao et al., 2022).

Bakteri lain umumnya berkaitan dengan produksi nitrosamin seperti *Haemophilus* dan *Staphylococcus*. Kondisi yang dicetuskan oleh beberapa bakteri penghasil nitrosamin adalah perubahan DNA, reaktivasi antigenik, agniogenesis, kerusakan barier mukosa dan mengganggu produksi asam lambung serta enzim proteolitik. Kerusakan ini menyebabkan pertumbuhan epitel yang berubah menjadi tumor menciptakan *microenvironment* kanker yang memicu terjadinya diferensiasi. Mekanisme *immune escape* yang terjadi menyebabkan reaktivasi antigenik pada mikrobiom protektif dan menjadikan pertumbuhan bakteri penghasil nitrosamin semakin banyak. Kondisi ini menyebabkan perjalanan inflamasi kronik memburuk dan terjadinya faktor yang meningkatkan angiogenesis dan pertumbuhan kanker (Rastogi et al., 2020; Shirazi et al., 2020).

Efek Warburg terjadi pada karsinoma gaster yang menyebabkan terjadinya glikolisis aerob padahal kondisi oksigen jaringan cukup. Kondisi ini menyebabkan terjadinya produksi laktat berlebihan yang juga dapat memicu pertumbuhan karsinoma gaster melalui aktivasi jalur pesinyalan seperti β -catenin (Lin et al., 2015; Y. Liu et al., 2019; Yuan, 2016).



metabolisme mikrobiom juga menyebabkan pertumbuhan karsinoma gaster

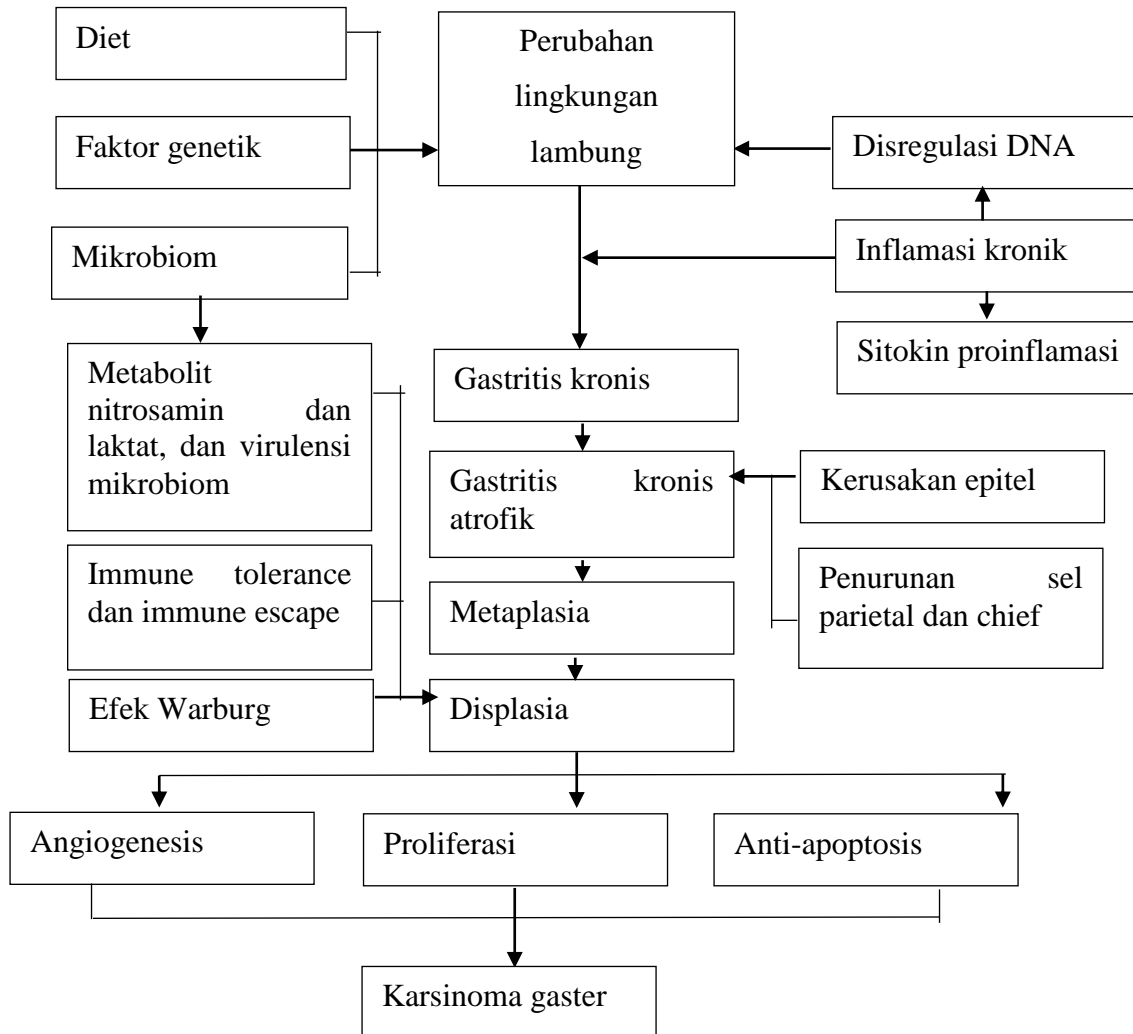
dengan mekanisme yang beragam terutama angiogenesis dan proliferasi (Chattopadhyay et al., 2023; Ping et al., 2018; Vinasco et al., 2019; J. Yang et al., 2021).

Metabolit nitrosamin umumnya menyebabkan terjadinya perubahan lingkungan gaster yang ikut mengaktivasi inflamasi, aktivasi mikroorganisme nitrat-reduktase dan aktivitas mutagenik-karsinogenik. Metabolit nitrosamin dihasilkan oleh bakteri yang menyebabkan perubahan pada lingkungan gaster dengan mengganggu produksi HCl sehingga menyebabkan eliminasi mikrobiom patologik bertambah (S. Choi et al., 2019; Huang et al., 2021; C. H. Park et al., 2019; Z. Wang et al., 2020). Genus *Nitrospirae* merupakan mikrobiom yang berkaitan erat dengan karsinogenesis gaster dengan kemampuan mereduksi kemampuan lingkungan gaster membentuk kondisi asam (Engstrand & Graham, 2020; Guo et al., 2023; Schulz et al., 2019; Weng et al., 2019; J. Yang et al., 2021).



BAB III
KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS
PENELITIAN

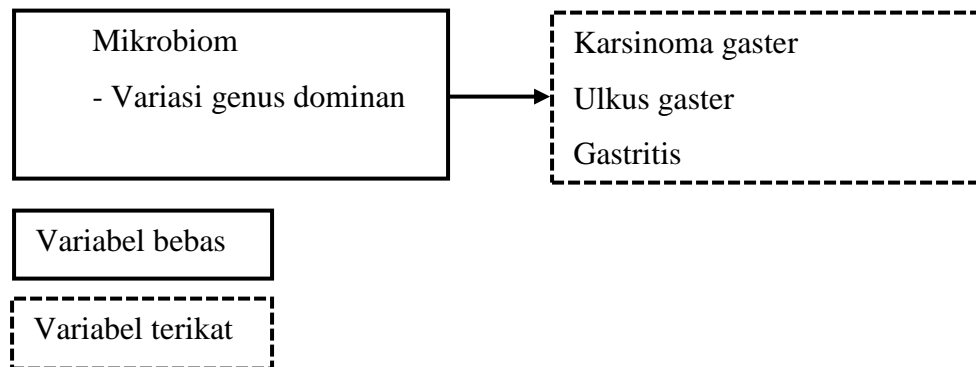
3.1 Kerangka teori



Gambar 2 Kerangka teori



3.2 Kerangka konseptual



Gambar 3 Kerangka konseptual

3.3 Hipotesis

1. Terdapat biodiversitas pada karsinoma gaster dan non-karsinoma gaster.
2. Terdapat hubungan perubahan diversitas mikrobiom pada karsinoma gaster terhadap non-karsinoma gaster.

