

**HUBUNGAN MIKROBIOTA DOMINAN PADA GASTER  
DENGAN DERAJAT TUKAK GASTER PADA PENDERITA TUKAK GASTER**  
*CORRELATION BETWEEN THE DOMINANT GASTRIC MICROBIOTA  
WITH THE DEGREE OF GASTRIC ULCERS IN PATIENTS WITH  
GASTRIC ULCERS*



Muhammad Ranushar

NIM C038211001

**PROGRAM SUB-SPELIALIS (SP-2)  
PEMINATAN GASTROENTEROLOGI-HEPATOLOGI  
DEPARTEMEN ILMU PENYAKIT DALAM  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR**

**2024**



**HUBUNGAN MIKROBIOTA DOMINAN PADA GASTER  
DENGAN DERAJAT TUKAK GASTER PADA PENDERITA TUKAK GASTER**

*CORRELATION BETWEEN THE DOMINANT GASTRIC MICROBIOTA  
WITH THE DEGREE OF GASTRIC ULCERS IN PATIENTS WITH  
GASTRIC ULCERS*

**TESIS**

Sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar Dokter  
Sub-spesialis-2 (Sp-2)  
Peminatan Gastroenterologi-Hepatologi

Program Studi  
**ILMU PENYAKIT DALAM**

Disusun dan diajukan oleh :

**Muhammad Ranushar**

**PROGRAM SUB-SPELIALIS (SP-2)  
DEPARTEMEN ILMU PENYAKIT DALAM  
TAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR**



## LEMBAR PENGESAHAN TESIS

### HUBUNGAN MIKROBIOTA DOMINAN PADA GASTER DENGAN DERAJAT TUKAK GASTER PADA PENDERITA TUKAK GASTER

*CORRELATION BETWEEN THE DOMINANT GASTER MICROBIOTA WITH THE DEGREE OF  
GASTRIC ULCERS IN PATIENTS WITH GASTRIC ULCERS*

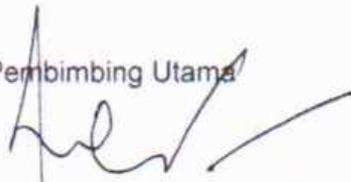
Disusun dan diajukan oleh :

**MUHAMMAD RANU SHAR**

Nomor Pokok : C038211001

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka  
Penyelesaian Studi Program SubSpesialis Ilmu Penyakit Dalam  
Peminatan Gastroentero Hematologi  
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin pada tanggal 27 Mei 2024  
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan  
Menyetujui

Pembimbing Utama



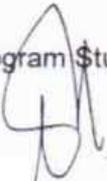
Dr. dr. A. Muh. Luthfi Parewangi, SpPD, K-GEH  
NIP.19701202 200502 1 002

Pembimbing pendamping



Dr. dr. Rini Rahmawarni Bachtiar, SpPD, K-GEH, MARS  
NIP. 19750606 200212 2 003

Ketua Program Studi SubSpesialis



Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD, K-GH, Sp.GK  
30618199003 002

Dekan Fakultas/Sekolah Pascasarjana



Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD, K-GH, Sp.GK  
NIP.196805301996032001



## PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : MUHAMMAD RANU SHAR

Nomor Mahasiswa : C038211001

Program Studi : Ilmu Penyakit Dalam

Peminatan Gastroentero Hepatologi

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis yang saya tulis ini benar benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 27 Mei 2024

yang menyatakan



MUHAMMAD RANU SHAR



## KATA PENGANTAR

Syukur Alhamdulillah saya panjatkan ke hadirat Allah SWT, atas segala rahmat dan karunia yang dilimpahkan-Nya, sehingga saya dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan tesis ini, yang merupakan karya akhir untuk melengkapi persyaratan penyelesaian pendidikan Dokter Spesialis-2 (Sp-2) peminatan Gastroenterologi-Hepatologi pada program studi Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar. Shalawat dan salam kepada junjungan kita Nabi Muhammad SAW yang telah diutus ke dunia ini sebagai rahmat seru sekalian alam untuk menyempurnakan akhlak dan budi pekerti umat manusia.

Pada kesempatan ini saya ingin menghaturkan penghargaan dan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada :

1. Ketua Kolegium Ilmu Penyakit Dalam di Jakarta, atas kesempatan yang diberikan kepada saya untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis-2 dalam bidang Ilmu Penyakit Dalam peminatan Gastroenterologi-Hepatologi di Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.
2. Prof. Dr. Ir. Jamaluddin Jompa, M.Sc, Rektor Universitas Hasanuddin Makassar, yang telah memberikan kesempatan kepada saya untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis-2 dalam bidang Ilmu Penyakit Dalam peminatan Gastroenterologi-Hepatologi di Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin



Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD, K-GH, Sp.GK, Dekan Fakultas  
Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar, atas kesediaan beliau untuk

menerima, mendidik, membimbing dan memberi nasihat yang sangat berharga kepada saya selama mengikuti pendidikan Dokter Spesialis-2.

4. Prof. Dr. dr. Andi Makbul Aman, Sp.PD, K-EMD, Ketua Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK UNHAS, atas kesediaan beliau untuk menerima, mendidik, membimbing dan memberi nasihat yang sangat berharga kepada saya selama mengikuti pendidikan Dokter Spesialis-2.
5. Dr. dr. Faridin H.P, Sp.PD, K-R, Ketua Program Studi Spesialis-2 Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK UNHAS, yang senantiasa memberikan motivasi, membimbing, dan mengawasi kelancaran proses pendidikan selama saya mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis-2.
6. Dr. dr. Muhammad Luthfi Parewangi, Sp.PD, K-GEH, Ketua Divisi Gastroenterologi-Hepatologi Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK UNHAS, yang juga merupakan orang tua saya dalam proses pendidikan dan atas kesediaan beliau untuk memberi kesempatan, mendidik dan membimbing serta membantu saya baik secara akademik maupun non akademik selama mengikuti Pendidikan Dokter Spesialis-2.
7. Dr. dr. Fardah Akil Sp.PD K-GEH, Dr. dr. Nu'man AS Daud, Sp.PD-KGEH, Dr. dr. Rini Rachmawarni Bachtiar, Sp.PD, K-GEH, MARS, dr. Susanto Hendra Kusuma, Sp.PD, K-GEH, dr.Amelia Rifai, Sp.PD, K-GEH sebagai guru, orang tua, kakak, baik dalam pendidikan maupun dalam keseharian selama menjadi peserta pendidikan dokter Spesialis-2 Gastroenterologi-  
itologi Insya Allah akan terus menjadi Guru, orang tua dan kakak saya.



8. Prof. Dr. dr. Syakib Bakri, Sp.PD, K-GH, sebagai Guru dan Orang Tua, baik dalam pendidikan maupun dalam keseharian selama menjadi peserta pendidikan dokter Spesialis-2 Gastroenterologi-Hepatologi Insya Allah akan terus menjadi Guru dan orang tua saya.

9. Seluruh Guru Besar, Konsultan dan staf pengajar di Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK UNHAS yang sangat saya hormati dan banggakan sebagai pengajar yang sangat berjasa kepada saya dalam memperoleh ilmu dan pengalaman di bidang Ilmu Penyakit Dalam. Dr.dr. A.Fachruddin Benyamin, Sp.PD-KHOM, Dr. dr. Tutik Harjianti, Sp.PD, K- HOM, Dr. dr. M. Harun Iskandar, Sp.PD, Sp.P,K-P, Prof. dr. Rahmawati Minhajat, Ph.D, Sp.PD, K-HOM, Dr. dr. Khalid Saleh, SpPD, K-KV, dr. Pendrik Tandean, Sp.PD,KKV, Dr. dr. Husaini Umar, Sp.PD, K-EMD, Dr. dr. Nur Ahmad Tabri Sp.PD, K-P, dr. Wasis Udaya, Sp.PD, K-Ger, Dr. dr. Hasyim Kasim, Sp.PD-KGH, dr. Abdul Rahman Umar, Sp.PD, K-R, dr. Zaenab Djafar, Sp.PD, Sp.JP, Dr. dr. Idar Mappangara Sp.PD, SpJP, Dr. dr. Himawan Sanusi, Sp.PD, K-EMD, Dr. dr. Sahyuddin, Sp.PD, K-HOM, dr. Sudirman Katu, Sp.PD, K-PTI, Dr. dr. Risna Halim Mubin, Sp.PD,K-PTI, Dr. dr. Femi Syahrani, Sp.PD, K-R, dr. Agus Sudarso, Sp.PD, K-Ger, Dr. dr.Fabiola MS Adam, Sp.PD, K-EMD, dr. Melda Tessa, SpPD, K-GH, dr. St. Rabiul Zatalia Ramadhan, SpPD,K-GH, dr.Akhyar Albaar, Sp.PD,K-GH, dr. Nasrum Machmud, SpPD, K-GH, dr. Suriani Alimuddin, Sp.PD, K-AI, Dr. dr. M



SpPD, K-P, Dr, dr. Erwin Arief SpPD, K-P, dr. Dimas Bayu, Sp.PD, K-4, dr. Endy Adnan, Sp.PD,K-R,Ph.D, dr. Eliana Muis, Sp.PD, K-P, dr. atin Ulfah Culla,Sp.PD, K-PTI, dr. Tasrif Mansur, SpPD,K-KV, atas

jalanan persaudaraan, bantuan dan dukungan selama menempuh pendidikan di Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK UNHAS

10. Para Pembimbing dan Penguji : Dr. dr. Muhammad Luthfi Parewangi, Sp.PD, K-GEH, Dr. dr. Rini Rachmawarni Bachtiar, Sp.PD, K-GEH, MARS, Prof. Dr. dr. Syakib Bakri, Sp.PD, K-GH, , Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD, K-GH, Sp.GK, Dr. dr. Tutik Harjianti, Sp.PD, K- HOM, Dr. dr. Faridin HP, SpPD, K-R, dan Dr. dr Ilham Jaya Patellongi, M.Kes atas masukannya sehingga tesis ini bisa diselesaikan.
11. Dr. dr. Ilham Jaya Patellongi, M.Kes selaku konsultan statistik atas kesediaannya membimbing, mengoreksi dan menganalisa data pada penelitian ini, terima kasih telah sabar menerima pertanyaan saya dan selalu sabar dalam menyempurnakan hasil penelitian ini.
12. Prof. dr. Muh. Miftahussurur, Sp.PD, K-GEH, M.Kes, Ph.D. dari Divisi Gastroenterologi-Hepatologi Departemen IPD Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya atas kesediaannya sebagai penguji eksternal dari Kolegium Ilmu Penyakit Dalam (KIPD).
13. Kepada Dr. dr. Abdul Hadi Martakusumah, Sp.PD, K-GH yang sudah saya anggap sebagai orang tua saya, yang telah memberikan motivasi kepada saya untuk melanjutkan studi Sp-2.
14. Ketua PAPDI Periode tahun 2021 Dr.dr. Hasyim Kasim, Sp.PD, K-GH yang telah memberikan saya rekomendasi untuk mengikuti pendidikan Sp2.



Ij. Andi Nikmawati, Sp.PK (alm) yang merupakan direktur RSUD tarai Barru periode tahun 2021 yang telah memberikan izin dan

rekomendasi kepada saya, untuk melanjutkan studi Sp2.

16. drg.Hj. Ulfah Nurul Huda, MARS selaku direktur RSUD Lapatarai Barru atas yang dengan kebijakan memberikan izin untuk melanjutkan studi Sp-2.
17. Para Direktur dan staf rumah sakit di mana saya telah bekerja dan belajar, RSUP Dr.Wahidin Sudirohusodo, RS Universitas Hasanuddin, RSP. IBNU SINA
18. Kepada dr. Ida Mujahidah K, Sp.PD, dr. Muh. Nur Ikhsan Liwang, Sp.PD, dr. Sri Rahayu Papatungan, Sp.PD, dr. Resha Dermawansyah Rusman, Sp.PD, dr. Eko Irawan Sudarmuji, Sp.PD yang telah menjadi saudara selama pendidikan sp2 yang membantu baik moril maupun materil selama keseharian menjalani pendidikan
19. Teman-teman peserta pendidikan Sp-2 dan telah menjadi konsultan dr. dr. Wahyudi Pabbabari SpPD-KHOM, teman-teman seperjuangan Sp2 terima kasih telah menjadi saudara dan teman seperjuangan dr.Kaharullah,Sp.PD, dr. Khadijah Hasyim,Sp.PD, dr. Nurfitriani Nurdin, Sp.PD, dr. Herni, SpPD, dr. Taufik Ramadhan Biya, SpPD, dr. Ika Hidayani, dr. Hasliawati Hasan, Sp.PD, dr. Dedi Kusnadi, SpPD, dr. Siti Hajar, SpPD, dr. Safitri Ammari, SpPD, dr. Ahmad Fikri, SpPD, dr. Yonarti, SpPD, dr. Mega SpPD, dr. Suwarti Rantono, SpPD, dr. Cornelia SpPD, dr.Eva Yunita, Sp.PD, dr. Dewi Resnawita, Sp.PD, dr. Jayadi, Sp.PD, dr. Laksmi, Sp.PD, dr. Andi Rahmat Hidayat, Sp.PD, dan dr. Masnah, Sp.PD.



pegawai Departemen IPD FK UNHAS, Tri, Maya, Pak Udin, kak Vira, i, Asmi dan juga Pak Acha, yang senantiasa membantu saya dalam

pendidikan ini.

21. Terima kasih kepada para paramedis dan pekarya pada masing-masing rumah sakit yang saya tempati dalam mengemban pendidikan Sp2 ini, atas segala bantuan dan kerjasamanya selama ini. Terkhusus rekan-rekan perawat di *Center Gastroenterologi-Hepatology HAM AKIL-RS Wahidin Sudirohusodo* dan Perawat endoskopi RS-UNHAS.
22. Kepada seluruh adik-adik saya para peserta program pendidikan Dokter Spesialis-1 Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK UNHAS atas bantuan, jalinan persaudaraan dan kerjasamanya selama ini.
23. Kepada sejawat Internis RSUD Lapatarai Barru dr. Wiwi Eliyanti, Sp.PD dan dr. Fadli, Sp.PD, serta teman sejawat lainnya yang tidak dapat saya tuliskan satu persatu. Terima kasih atas segala dukungan dan kerjasamanya selama ini dalam menjalani pendidikan sp2 ini,
24. Kepada adik ipar saya Vaudilla, S.Kom yang telah banyak membantu keseharian saya selama menjalani pendidikan Sp-2.
25. Prof. dr.HAM Akil,Sp.PD,K-GEH (Alm) beserta Ibu Hj. Syahriah Akil, SH.MH yang telah mendoakan dan memberi support untuk melanjutkan pendidikan Sp-2.
26. Drg.Hj. Halimah Dg Sikati (Alm) yang selalu mendorong saya untuk selalu menggapai pendidikan yang setinggi-tingginya.
27. Pada kesempatan yang berbahagia ini, saya juga tidak lupa menyampaikan



hormat dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada kedua orang tua yang sangat saya cintai, Prof. Dr.Ir. H. Rajuddin Syamsuddin, M.Sc dan

Hj. Nurlailah, B.Sc yang telah dengan tulus dan penuh kasih sayang senantiasa memberikan dukungan, bantuan dan selalu mendoakan saya. Semua pencapaian saya sampai saat ini adalah atas jerih payah dan doa-doa yang dipanjatkan dalam setiap sujud mereka untuk menjadikan saya orang yang lebih baik dan bermanfaat bagi sesama. Demikian pula kepada mertua yang saya cintai, H. Bennu (Alm) Hj.Andi Nurhayati terima kasih atas doa dan dukungannya selama ini, semoga Allah SWT meridhoi kita semua.

28. Kepada sahabat saya yang sudah seperti saudara saya sendiri, Bapak Muhammad Yaqub Suriadi dan Bapak Herdy Atmaja, terimakasih atas doa dan dukungannya, semoga Allah SWT membalas kebaikan bapak-bapak.
29. Terkhusus kepada Istri saya tercinta dr. Wira, M.Kes,Sp.PK dengan segala ketulusan dan keikhlasannya dalam mendukung saya melaksanakan pendidikan sp2 ini. Terima kasih atas doa dan dukungan kepada saya, dan tetap setia dalam mendampingi saya. Terima kasih atas kasih sayang yang di berikan kepada saya. Semoga ridha Allah SWT selalu bersama kita selamanya. Kepada anak-anakku, Sarah Khalisah Putri Ranu dan El Fatih Nuruddin Putra Ranu yang sangat saya cintai, kalian adalah pelengkap hidup kami, anugrah terbaik yang dititipkan oleh Allah SWT.

Akhir kata, semoga tesis ini dapat bermanfaat bagi kita semua dan kiranya Allah SWT selalu melimpahkan rahmat, petunjuk dan hidayah-Nya kepada kita semua. Aamin Ya Rabbal Alamin.



Makassar, 27 Mei 2024

**Muhammad Ranushar**

## Daftar Tabel

1. Tabel 1. Sebaran karakteristik sampel .....30
2. Tabel 2. Sebaran mikrobiota gaster dominan berdasarkan derajat tukak  
gaster.....31
3. Tabel 3. Hubungan mikrobiota dominan berisiko dengan derajat tukak  
Gaster .....33
4. Tabel 4. Hubungan antara *H.Pylori* dengan derajat tukak gaster.....34
5. Tabel 5. Hubungan mikrobiota dominan berisiko dengan derajat tukak  
Gaster pada subyek yang ditemukan *H.Pylori* dan subyek tanpa  
*H.Pylori*..... 34



## Daftar Gambar

1. Gambar 1.Kriteria ulkus berdasarkan sakita fukutomi.....13
2. Gambar 2. Perjalanan gastritis hingga menjadi ulkus kemudian menjadi karsinoma gaster .....17
3. Gambar 3. Kerangka teori..... 20
4. Gambar 4 Kerangka konsep..... 21
5. Gambar 5. Alur Penelitian.....26



## DAFTAR ISI

DAFTAR TABEL.....	i
DAFTAR ISI.....	ii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1. Latar belakang.....	1
1.2. Rumusan masalah.....	4
1.3. Tujuan Penelitian dan Manfaat Penelitian.....	5
1.3.1. Tujuan penelitian.....	5
1.3.2. Manfaat penelitian .....	6
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA.....	7
BAB III KERANGKA TEORI DAN KERANGKA KONSEP.....	20
3.1 Kerangka Teori.....	20
3.2 Kerangka Konsep.....	21
3.3. Hipotesis Penelitian.....	21
BAB IV METODE PENELITIAN.....	22
4.1 Desain Penelitian.....	22
4.2 Tempat dan Waktu Penelitian.....	22
4.3 Populasi dan Sampel.....	22
4.3.1. Kriteria inklusi.....	22
4.3.2. Kriteria Eksklusi.....	23
4.4 Besaran Jumlah Sampel.....	23
Definisi Operasional.....	23
Alur Penelitian.....	26



4.7 Cara Kerja Pemeriksaan Mikrobiota Dominan.....	27
4.8 Etika Penelitian.....	28
4.9 Pengolahan dan Analisis Data.....	28
<b>BAB V HASIL PENELITIAN.....</b>	<b>30</b>
5.1 Karakteristik Sampel.....	30
5.2 Sebaran Mikrobiota Gaster pada Subjek Tukak Gaster dan Hubungan Mikrobiota Dominan Berisiko dengan Derajat Tukak Gaster.....	31
5.3 Temuan H.Pylori dan Hubungannya dengan Derajat Tukak Gaster.....	33
<b>BAB VI PEMBAHASAN.....</b>	<b>36</b>
6.1 Umur dan Jenis Kelamin subjek.....	36
6.2 Temuan Mikrobiota Gaster Dominan pada Tukak Gaster.....	36
6.3 Perbedaan Sebaran Temuan Mikrobiota Dominan antara Tukak Gaster Aktif dan Tukak Gaster Healing.....	41
6.4 Temuan H.Pylori pada Subjek Tukak Gaster.....	49
6.5 Hubungan antara Komposisi Mikrobiota Dominan Berisiko dengan Derajat Tukak Gaster.....	51
6.6 Keterbatasan Penelitian.....	52
<b>BAB VII PENUTUP.....</b>	<b>53</b>
7.1 Ringkasan.....	53
7.2 Kesimpulan.....	54
7.3 Saran.....	54
<b>DAFTAR PUSTAKA.....</b>	<b>55</b>



## ABSTRAK

**Latar Belakang:** Tukak gaster (TG) adalah kerusakan pada lapisan mukosa gaster yang menembus mukosa muskularis dan berdiameter lebih dari 5 mm. Di Indonesia, angka kejadian perdarahan akibat TG pada pasien berusia >60 tahun sebanyak >37,4%. Selain infeksi *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) perubahan komposisi mikrobiota diketahui berperan terhadap terjadinya TG. Pemeriksaan endoskopi dilakukan untuk mengetahui mikrobiota pada setiap derajat TG.

**Metode :** Studi *cross sectional* di RS Wahidin Sudirohusodo Makassar dan jejaringnya. 56 orang memenuhi kriteria inklusi penelitian. Kami menganalisis jenis mikrobiota dengan mengekstraksi sampel DNA dari biopsi jaringan lambung menggunakan metode Sanger *sequencing* gen 16S rRNA untuk mengidentifikasi mikrobiota yang paling dominan.

**Hasil :** Pada penelitian ini secara berurutan didapatkan mikrobiota dominan *E. Coli* pada 17,9%, *S.maltophilia* 17,9%, *Acinetobacter, sp* 12,5%, *Prevotella sp* 12,5%, *E.coloacae* 10,7%, *K. pneumoniae* 8,9%, *Bacteroidetes sp* 3,6%, *A. tumefaciens*, *A. subteranea*, *Bulkholderia sp*, *C. freundii*, *L. adecarboxylata*, *Rahnella sp*, *S. enterica*, *S. oris* dan *Streptomyces sp* masing-masing 1,8%. Infeksi *H.pylori* pada penelitian ini sebanyak 8,9%. Dilakukan analisa hubungan *H.pylori* dengan derajat TG, dimana ditemukan *H.pylori* berhubungan dengan TG healing ( $p<0,05$ ). Mikrobiota dominan berisiko lebih banyak pada TG aktif daripada TG healing (53,8% vs 24,0%), begitu pula mikrobiota dominan tidak berisiko lebih ada TG healing daripada TG aktif (76,0% vs 46,2%) (OR=3,7).



**Kesimpulan:** Komposisi mikrobiota gaster dominan berisiko yang berhubungan dengan derajat TG adalah *Stenotrophomonas maltophilia* dan *Klebsiella pneumonia*

**Kata kunci :** tukak gaster (TG), mikrobiota, endoskopi, gaster, biopsi, *sequencing*, gen 16S rRNA.



## ABSTRACT

**Background:** A gastric ulcer (GU) is damage to the gastric mucosal layer that penetrates the muscularis mucosa and is more than 5 mm in diameter. In Indonesia, the incidence of bleeding due to TG in patients aged >60 years is >37.4%. In addition to *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection, changes in microbiota composition are known to contribute to the occurrence of GU. We performed an endoscopic examination to determine the microbiota at each degree of GU.

**Methods:** A cross-sectional study at Wahidin Sudirohusodo Hospital Makassar and its network. 56 individuals met the study's inclusion criteria. To find the dominant microbiota, we used the Sanger sequencing method on DNA samples taken from gastric tissue biopsies to look at the type of microbiota.

**Results:** In this study, in order, the dominant microbiota was *E. Coli* (17.9%), *S. maltophilia* (17.9%), *Acinetobacter sp.* (12.5%), *Prevotella sp.* (12.5%), *E. coli* (10.7%), *K. pneumoniae* (8.9%), *Bacteroides sp.* 3.6%, *A. tumefaciens*, *A. subteranea*, *Bulkholderia sp.*, *C. freundii*, *L. adecarboxylata*, *Rahnella sp.*, *S. enterica*, *S. oris*, and *Streptomyces sp.* 1.8% each. The *H. pylori* infection in this study was 8.9%. The risk-dominant microbiota appears more at active GU than healing GU (53.8% vs. 24.0%), and the non-risk-dominant microbiota appears more at healing GU than active TG (76.0% vs. 46.2%) (OR = 3.7).



**Conclusion:** The the composition of the risk-dominant gastric microbiota correlates with degree of GU specifically *Stenotrophomonas maltophilia* and *Klebsiella pneumonia*.

**Keywords:** gastric ulcer (GU), microbiota, endoscopy, gastric, biopsy, sequencing, 16S rRNA gene.



# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1. Latar Belakang

Tukak gaster (TG) adalah kerusakan pada lapisan mukosa gaster yang menembus mukosa muskularis dan berdiameter lebih dari 5 mm. Ketika terjadi perubahan pada mekanisme pertahanan gaster, yang mengakibatkan mukosa gaster erosi dan berlanjut menjadi ulserasi. Hal ini disebabkan oleh karena diskontinuitas mukosa saluran gastrointestinal (GI) karena sekresi asam lambung atau pepsin, yang meluas hingga ke lapisan muskularis propria epitel lambung.<sup>1</sup> Tukak gaster diakibatkan oleh ketidakseimbangan antara faktor defensif mukosa (sekresi mukus, ekskresi bikarbonat, antioksidan endogen, regenerasi sel, sintesis, pelepasan *prostaglandin E2* (PGE2), *Nitrous Oxyde* (NO), dan senyawa sulfhidril (SH)); dengan agen agresif (merokok, konsumsi alkohol, faktor makanan, stres, asupan obat antiinflamasi nonsteroid (OAINS)) yang berkepanjangan dan berlebihan, serta infeksi *Helicobacter pylori* (*H.pylori*).<sup>2</sup>

Tukak gaster merupakan bagian dari tukak peptik (TP), dimana prevalensinya sebanyak empat juta orang di seluruh dunia setiap tahun atau 5-10% dari populasi umum.<sup>3,4</sup> Pada populasi TG yang tidak menggunakan OAINS, prevalensi infeksi *H. pylori* ditemukan lebih 90%.<sup>5</sup>

Studi kohort yang dilakukan di Denmark oleh Christensen dkk (2007) yang dilakukan dari tahun 1991 hingga tahun 2003 pada pasien yang terdiagnosis tukak peptik 2.061 pasien, ditemukan peningkatan mortalitas 8,9% pada pasien kurang dari 65 tahun dan meningkat menjadi 44,6% pada pasien berusia



diatas 80 tahun. <sup>6</sup> Di Indonesia, hasil penelitian menemukan insiden penyebab perdarahan pada pasien dengan usia > 60 tahun, sebagian besar disebabkan oleh TG (37,4%) dari total pasien yang menjalani endoskopi saluran cerna atas.<sup>7</sup>

Hampir separuh dari populasi dunia terinfeksi oleh *H. pylori* dimana organisme ini biasanya didapat pada masa kanak-kanak. Prevalensi infeksi *H. pylori* di Indonesia secara umum lebih rendah dibandingkan dengan negara lain seperti di Jepang dan Korea sebagaimana yang dilaporkan oleh oleh Miftahussurur, dkk (2021). Infeksi *H.pylori* pada pasien kanker gaster ( 10,1% di Indonesia vs 51,4% di Jepang dan 54,0% di Korea). Infeksi *H. pylori* juga berbeda berdasarkan etnis. Pada orang Papua, Batak dan Bugis lebih banyak ditemukan daripada orang Jawa masing-masing 31, 28 dan 23 kali lipat dibandingkan dengan etnis Jawa. <sup>5</sup>

Kolonisasi kronik *H.pylori* di gaster dapat juga mengubah respons imun lokal, yang menyebabkan disbiosis pada mikrobiota gaster. *H. Pylori* memproduksi urease, yang mengubah urea menjadi amonia, menetralkan asam lambung dan memungkinkan komposisi mikrobiota yang bersifat patogen lebih dominan dan bertahan hidup. <sup>8</sup> Bila ditemukan *H. pylori biasanya disertai Proteobacteria* dan *Firmicutes* yang dominan dalam mikrobiota gaster individu. Sedangkan bila tidak ditemukan *H.pylori* mikrobiota yang dominan biasanya *Actinobacteria, Firmicutes, dan Bacteroidetes.* <sup>9</sup>

Perkembangan teknologi *sequencing* telah memperluas pengetahuan kita mikrobiota pada gaster manusia, yang saat ini diketahui memainkan peran dalam siklus homeostasis saluran gastrointestinal. Perubahan komposisi



mikrobiota mempunyai peranan penting pada patofisiologi penyakit gaster.<sup>10</sup> Hal ini memperkuat hipotesa bahwa penyakit gastroduodenal seperti TG dan kanker gaster bukan hanya disebabkan oleh infeksi *H. pylori*, tetapi juga terdapat peran disbiosis. Kedua kondisi patologis tersebut berkembang menjadi kondisi yang saling memperberat. Kombinasi beberapa faktor seperti virulensi ekspresi protein *H.pylori*, respons imun yang beragam, juga dapat menjadi faktor terjadinya disbiosis dalam mikrobiota saluran cerna. Interaksi genom *H.pylori* dan mikrobiota gastrointestinal serta imun host berdampak pada kesehatan gastrodeodenal sebagaimana yang telah dilaporkan oleh beberapa peneliti.<sup>9</sup>

Manusia memiliki mikrobiota yang terdiri dari beberapa triliun mikrobiota dengan genom masing-masing yang mengekspresikan protein berbeda untuk menjalankan fungsi metabolisme. Setiap organ individu yang sehat memiliki mikrobiota yang berbeda, berperan dalam berbagai proses fisiologis. Kondisi yang berlebih (dominan) pada beberapa spesies bakteri menyebabkan disbiosis pada mikrobiota, sehingga tercipta kondisi patologis. Komposisi mikrobiota yang beragam ini dapat disebabkan oleh beberapa faktor antara lain : penggunaan antibiotik, geografi<sup>11</sup>, pola makan, gaya hidup, dan infeksi *H. pylori*. Dilaporkan juga terapi *antagonis reseptor histamin 2 (H2RA)* dapat meningkatkan pertumbuhan bakteri nitrosasi, yang mengubah nitrit dan senyawa nitrogen lainnya dalam cairan gaster menjadi senyawa *N-nitroso* yang bersifat karsinogenik.<sup>9,12</sup>



Yang J dkk (2021) melaporkan kelimpahan (dominasi) beberapa spesies ta tertentu. Beberapa spesies memicu gastritis limfositik pada korpus

melalui aktivasi sistem *natural-killer group 2 member D* (NKG2D) dan sekresi sitokin proinflamasi *interleukin-15* (IL-15), dapat memicu peningkatan resistensi terhadap *reactive oxygen species* (ROS) dan memproduksi protein *redoks thioredoxin* sehingga pada akhirnya meningkatkan risiko keganasan pada gaster.

13

Berdasarkan laporan penelitian Miftahussurur (2020) yang menggunakan gen 16S rRNA untuk mengidentifikasi mikrobiota dominan pada 137 sampel yang dianalisis menunjukkan adanya hubungan mikrobiota dominan yang ditemukan adalah *Micrococcus luteus* dan *Sphingomonas yabuuchiae* pada etnis Timor dan Papua dengan *H.pylori* negatif sedangkan pada etnis Jawa ditemukan *Bulleidia sp* dan *Atopobium sp*. Penelitian tersebut juga menemukan adanya hubungan kelimpahan *Paludibacter sp* dan *Dialister sp* dengan kerusakan mukosa gaster yang berat.<sup>14</sup> Dengan teknik yang sama untuk mengidentifikasi mikrobiota dominan oleh Miftahussurur yaitu melakukan sekuensing dengan menggunakan gen 16S rRNA untuk mengidentifikasi mikrobiota dominan akan dilakukan penelitian pada sejumlah sampel penderita TG di Rumah Sakit dr.Wahidin Sudirohusodo (RSWS) dan jejaringsnya

## 1.2. Rumusan Masalah

Prevalensi TG cukup tinggi dan terjadi pada berbagai etnis dan sering disertai dengan perdarahan saluran cerna bagian atas (SCBA). Patomekanismenya berhubungan dengan keseimbangan antara faktor pertahanan dan faktor agresif. *H.pylori* telah lama dilaporkan. Dengan perkembangan teknologi, telah pula dilaporkan adanya keterlibatan disbiosis mikrobiota gaster



meningkatkan derajat keparahan TG. Salah satu teknik sekuensing yang memakai gen 16S rRNA dapat digunakan mengidentifikasi mikrobiota gaster dominan dari biopsi jaringan TG. Adapun rumusan masalah penelitian ini adalah apakah ada hubungan komposisi mikrobiota gaster dominan dengan derajat TG? dengan uraian pertanyaan penelitian sebagai berikut :

1. Bagaimana komposisi mikrobiota gaster dominan pada pasien TG di RSWS Makassar dan jejaringnya?
2. Apakah ada perbedaan mikrobiota dominan antara tukak aktif dengan tukak healing?
3. Berapa besar temuan *H.pylori* pada pasien TG di RSWS Makassar dan jejaringnya?
4. Apakah temuan *H.pylori* merancu hubungan antara mikrobiota dominan berisiko dengan derajat TG?

### 1.3. Tujuan Penelitian dan Manfaat Penelitian

#### 1.3.1 Tujuan Penelitian

- A. Tujuan umum : untuk mengetahui hubungan mikrobiota gaster dominan dengan derajat TG di RSWS dan jejaringnya
- B. Tujuan khusus:
  - a. Mengetahui komposisi mikrobiota gaster dominan pada pasien TG di RSWS Makassar dan jejaringnya
  - b. Mengetahui perbedaan komposisi mikrobiota dominan antara tukak aktif dengan tukak healing



- c. Mengetahui angka kejadian infeksi *H.pylori* pada pasien TG di RSWS Makassar dan jejaringnya
- d. Mengetahui hubungan mikrobiota dominan berisiko dengan derajat TG tanpa dirancu oleh temuan infeksi *H.pylori* .

### **1.3.2 Manfaat Penelitian :**

1.3.2.1. Manfaat Pendidikan : mengetahui komposisi mikrobiota gaster dominan pada TG

1.3.2.2. Manfaat Klinis : dengan mengetahui hubungan antara mikrobiota dominan terhadap TG dapat dilakukan pilihan intervensi terapi



## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

Patomekanisme terjadinya TG karena gangguan mukosa muskularis yang diperlukan dalam pemeliharaan integritas mukosa lambung. Mekanisme pertahanan mukosa gaster dimana, *barier mukosa* terdiri dari tiga komponen pelindung yang meliputi lapisan sel epitel yang diikat oleh *tight junction*, lapisan mukosa, disekresikan oleh sel epitel permukaan dan sel foveolar yang membentuk lapisan seperti gel pelindung di seluruh permukaan mukosa gaster dan lapisan ion bikarbonat, disekresikan oleh sel epitel permukaan yang menetralkan asam. <sup>2</sup>

Faktor penyebab utama (60% TG dan 90% tukak duodenum (TD)) adalah peradangan kronik akibat *H.pylori* yang hidup berkoloni di mukosa antrum. Sistem imun tubuh tidak dapat mengeradikasi infeksi, meskipun ada antibodi. Dengan demikian, bakteri ini dapat menyebabkan gastritis aktif kronik yang dikenal sebagai gastritis tipe B, dimana kerusakan yang terjadi menyebabkan peningkatan sekresi gastrin. Gastrin merangsang produksi asam lambung oleh sel-sel parietal, yang kemudian menyebabkan erosi mukosa dan menyebabkan tukak. Interaksi antara faktor bakteri dan inang menentukan kondisi patologis *H. pylori*. Kemampuan strain *H.pylori* untuk menghasilkan protein dikaitkan dengan virulensi dan respon imun inang. Bakteri ini menghasilkan urease untuk menciptakan lingkungan basa, yang penting untuk kelangsungan hidupnya di gaster di dalam lapisan *mucosal barrier*.<sup>15,16</sup>



*Helicobacter pylori* juga mengekspresikan adhesin seperti *Blood group Adhesin (BabA)* atau *Outer inflammatory protein Adhesin (OipA)*, yang

memfasilitasi perlekatan bakteri pada epitel gaster. Sebuah genom patogen mengkodekan faktor virulen CagA dan PicB, yang bersama-sama dengan bakteri lainnya berinteraksi kuat dengan jaringan inang kemudian menyebabkan infiltrasi sel radang mukosa gaster dan cedera epitel gaster.<sup>17</sup>

Peradangan yang terkait dengan infeksi *H. pylori* dapat menyebabkan hipoklorhidria atau hiperklorhidria, yang menentukan jenis TG yang terbentuk. Efek ini kemudian dimediasi oleh sitokin yang menghambat sekresi sel parietal, atau secara langsung oleh produk *H.pylori* pada subunit H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase  $\alpha$ , aktivasi neuron sensorik *calcitonin-gene related peptide (CGRP)* yang terkait dengan somatostatin, atau penghambatan gastrin. Pangastritis dikaitkan dengan hiposekresi dan terkait dengan pembentukan TG. Namun, 10-15% pasien dengan infeksi *H.pylori* memiliki gastritis pada antral yang berhubungan dengan Tukak Duodenum (TD) dan peningkatan sekresi lambung yang berasal dari hipergastrinaemia juga akibat berkurangnya kandungan somatostatin pada antral.<sup>18</sup> Hampir semua strain *H.pylori* mengandung gen *vacA*, yang mengkode sitotoksin *brevabakoula*, meskipun beberapa strain tidak mengekspresikan protein tersebut. Peran protein VacA dalam patogenesis penyakit masih belum jelas. Variasi dalam struktur gen VacA (yaitu, kombinasi dari tipe alel urutan sinyal [s1a, 1b, dan 2] dan tipe alel tengah [m1 dan m2]) memiliki implikasi klinis. Sebagian besar strain *cagA*-positif membawa genotipe *vacA*-s1, sedangkan hampir semua strain *CagA*-negatif diklasifikasikan sebagai strain VacA s2 / m2



respons sitokin dan interaksi inang yang rendah, sehingga memiliki implikasi klinis.<sup>15,18</sup>

Penghambatan somatostatin dan stimulasi gastrin selanjutnya meningkatkan sekresi histamin dari *enterochromaffin like (ECL) cell*, yang menyebabkan peningkatan sekresi asam atau pepsin dari sel parietal dan sel chief gaster. Proses interaksi terjadi antara somatostatin dan gastrin dalam proses ini tampak jelas. Jumlah sel D dan kadar somatostatin berkurang, sedangkan rasio sel G: D dan rasio gastrin: somatostatin meningkat, pada jaringan antral pasien dengan tukak duodenum. Eradikasi *H.pylori* diikuti oleh peningkatan ekspresi mRNA somatostatin dan penurunan ekspresi mRNA gastrin secara bersamaan pada pasien dengan TD, hipersekresi lambung pada gastritis dominan antral dan penghambatan umpan balik yang tidak adekuat dapat dikaitkan dengan lingkungan yang asam dan perkembangan metaplasia gaste, bulbus duodenum, dan pembentukan tukak pada bulbus duodenum. <sup>18</sup>

*H.pylori* memiliki faktor virulensi yang memiliki hubungan yang kuat dengan TD yang dikenal sebagai gen pemicu tukak duodenum (*duodenum ulcer promoting (dupA)*). Pada galur *H.pylori* di Indonesia tidak ditemukan adanya *dupA* tipe panjang yang utuh, yang merupakan penanda virulensi yang parah. Pada galur *H.pylori* di Indonesia *dupA* tipe pendek lebih dominan, dimana ditemukan pada semua pasien TG adalah *dupA*-negatif, sebaliknya, tingkat *dupA* positif di daerah dengan risiko kanker lambung yang lebih tinggi seperti Korea dan Jepang <sup>19</sup> . Namun Kakushima *dkk* (2005). <sup>20</sup> melaporkan bahwa status infeksi *H.pylori* tidak mempengaruhi penyembuhan tukak. Dalam penelitian yang



1 Kajiura *dkk* (2015), tidak ditemukan korelasi antara status *H.pylori* dan penyembuhan tukak pada kedua kelompok. <sup>21</sup> Park J *dkk*.

(1995) pada penelitian di Korea menyimpulkan bahwa, pengaruh *H.pylori* pada penilaian histologis gastritis kronik di Korea lebih kecil insidensnya dibandingkan dengan penelitian sebelumnya di negara-negara Barat. <sup>22</sup>

Penggunaan OAINS secara berkepanjangan dan berlebihan merupakan salah satu faktor yang dapat merusak mukosa gaster. Mukosa gaster melindungi diri dari asam lambung dengan lapisan mukosa, yang sekresinya dirangsang oleh prostaglandin tertentu. <sup>15,23</sup>. Patogenesis cedera saluran cerna yang diinduksi oleh OAINS bersifat kompleks dan multifaktorial dan dapat dibagi menjadi dua area, yaitu :

1. Mekanisme topikal (kerusakan langsung pada mukosa saluran cerna).

Efek topikal-OAINS dapat menyebabkan gangguan pada epitel mukosa lambung pada awalnya melalui perkembangan erosi. Toksisitas OAINS tergantung pada sifat fisiokimia mereka sebagai asam organik lemah yang larut dalam lipid (pKa 3-5). Sifat detergen memungkinkan interaksi dengan fosfolipid membran permukaan, mengganggu sawar mukosa dan memicu cedera superfisial. Hal ini memungkinkan OAINS untuk berpindah dari lumen (pH lambung rendah berukuran 1,5-3,5) ke dalam sel epitel (pH netral, 6,5-7,0), memulai gangguan pada jalur metabolisme seluler yang berujung pada disfungsi, peristiwa sitotoksik, dan aktivasi jalur apoptosis. <sup>23</sup>

2. Efek sistemik-Pertahanan-perbaikan mukosa lambung

Efek sistemik yang kuat sangat bergantung pada sintesis prostanoide oleh *cyclo-oxygenase* (COX) yang kontinyu. *Cyclo-oxygenase-1* (COX-1) di-sintesiskan di sebagian besar jaringan yang berfungsi memelihara dan



mengatur berbagai fungsi fisiologis. Di saluran pencernaan, COX-1 berlimpah, menghasilkan *Prostaglandin* (PG) dan *Thromboxane* (TX) yang terlibat dalam sitoproteksi. *Cyclo-oxygenase-2* (COX-2) diekspresikan dengan kadar rendah di gaster yang normal, tetapi dengan cepat diinduksi oleh penghambatan COX-1 atau rangsangan inflamasi/cedera, dan diproduksi dalam jumlah besar oleh sitokin dan hormon.<sup>23</sup>

Mabe dkk. (2009) melaporkan bahwa kasus TG lebih banyak terjadi pada individu yang lebih muda dibandingkan kasus kanker gaster. Penelitiannya juga menyimpulkan bahwa gastritis yang kemudian berkembang menjadi tukak terutama terjadi di bagian antral dan tidak mengenai korpus gaster<sup>24</sup>. Pasien dengan TG umumnya mengalami atrofi yang berat terlebih dahulu. Banyak penderita TG pada histopatologinya ditemukan gastritis atrofi atau metaplasia pada duodenum.<sup>18,25</sup>

Polimorfisme gen sitokin pada IL-1 $\beta$  juga dapat menjadi salah satu faktor resiko TG dimana IL-1 $\beta$  adalah sitokin proinflamasi yang dapat menghambat sekresi asam dalam lambung. Individu yang terinfeksi *H.pylori* dengan polimorfisme pada gen IL-1 $\beta$  atau antagonis reseptor IL-1 memiliki peningkatan risiko terkena atrofi lambung dan kanker lambung.<sup>26</sup>

Pada kondisi respons inflamasi kronik, host tidak mampu mengeradikasi *H. pylori*, maka terjadilah gastritis kronik sehingga mencetuskan terjadinya TG, yang selama beberapa dekade dapat berkembang melalui patomekanisme yang

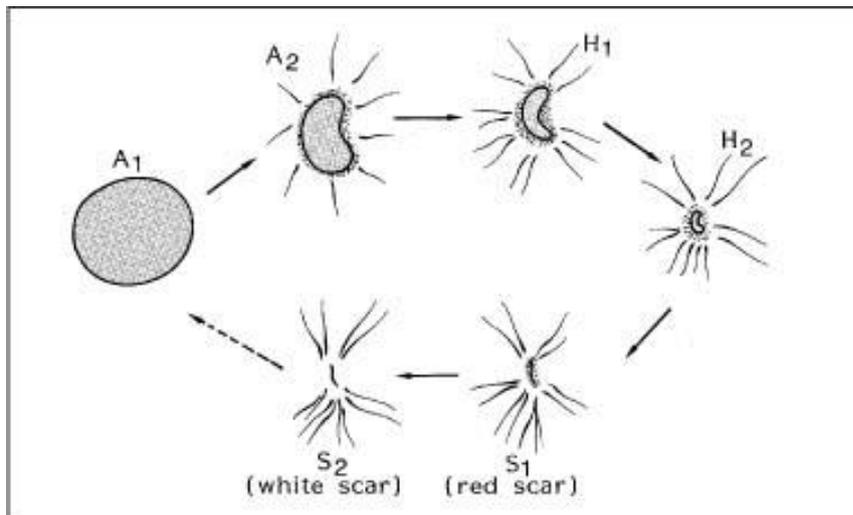
ebagai jalur *correa* yang melibatkan atrofi, metaplasia, displasia, dan sinoma gaster. Pada gaster, gastritis atrofi adalah hilangnya jaringan



kelenjar oksitosin, yang mengganggu sekresi asam dan diferensiasi sel progenitor pada gaster. Hilangnya sel parietal menyebabkan kondisi hipoklorhidria ( $\text{pH} > 4$ ) sehingga terjadi kolonisasi lambung oleh berbagai bakteri, termasuk bakteri yang memiliki kemampuan nitrosasi yang tidak ditemukan pada gaster yang normal (Gambar 2).<sup>26</sup>

Kriteria sakita dan fukutomi membagi tukak menjadi beberapa stadium yaitu; stadium fase aktif 1 (A1) dimana pada stadium ini tukak dengan lapisan mukus dan sedikit elevasi akibat edema; stadium fase aktif 2 (A2) dimana pada stadium ini tukak berlapis mukus dengan tepi yang berbeda dan edema lebih sedikit dibandingkan stadium aktif 1, stadium fase healing 1 (H1), dimana penyembuhan tukak  $< 50\%$  ditutupi oleh epitel yang mengalami regenerasi dengan atau tanpa lipatan yang menutupi; stadium fase healing 2 (H2) tukak dengan kerusakan mukosa, namun hampir tertutup oleh epitel yang beregenerasi; stadium skar fase 1 (S1) bekas luka merah dengan epitelisasi kasar dan kerusakan mukosa dan stadium skar fase 2 (S2) bekas luka putih dengan reepitelisasi lengkap.<sup>27</sup>





**Gambar 1. Kriteria tukak berdasarkan Sakita dan Fukutomi<sup>27</sup>**

### **Pengaruh Disbiosis Mikrobiota Gaster Terhadap Kerusakan Mukosa Gaster**

Awalnya gaster dianggap sebagai organ yang steril karena lingkungannya yang sangat asam. Namun, penemuan *H. pylori* pada gaster pasien gastritis dan tukak gaster oleh Marshall dan Warren pada tahun 1982 membantah anggapan ini. Metode klasik untuk mempelajari mikrobiota lambung manusia mengandalkan teknik mikrobiologi termasuk kultur, isolasi, dan identifikasi. Namun, karena hanya sejumlah kecil mikroorganisme lambung yang dapat ditumbuhkan pada kondisi kultur standar sehingga sebagian besar mikroorganisme tidak dapat diidentifikasi dengan pendekatan ini. Mikroorganisme yang paling sering diisolasi dari gaster manusia dengan metode kultur adalah *Veillonella*, *Lactobacillus*, dan *Clostridium* spp. Selain itu, sejumlah besar taksa telah terdeteksi dengan teknologi yang lebih baru seperti sekuensing dan *microarray*. Jumlah mikroba pada gaster adalah  $10^2$ – $10^4$  unit koloni (CFU)/ml, yang jauh lebih rendah daripada usus ( $10^{10}$ – $10^{11}$  CFU/ml).<sup>28</sup> *Proteobacteria*, *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, dan



*Fusobacteria* adalah filum yang paling banyak terwakili di mukosa lambung dalam kondisi normal. Selain itu, bakteri yang ada di rongga mulut dan duodenum seperti *Veillonella*, *Lactobacillus*, dan *Clostridium* dapat berkoloni sementara pada gaster.<sup>29-31</sup>

Kolonisasi *H.pylori* di gaster mengubah respon imun lokal, menyebabkan disbiosis. *Proteobacteria* dan *Firmicutes* dominan pada gaster dimana individu dengan *H.pylori* positif, sedangkan *Actinobacteria*, *Firmicutes*, dan *Bacteroidetes* dominan pada individu *H.pylori* negatif. Klymiuk, dkk (2017)<sup>32</sup> pada hasil penelitiannya menemukan variasi yang signifikan dalam kelimpahan relatif genera seperti *Veillonella*, *Granulicatella*, *Neisseria*, *Fusobacterium*, *Prevotella*, *Actinomyces*, dan *Streptococcus* pada individu *H. pylori*-positif maupun *H. pylori*-negatif. Gantuya dkk (2020) pada kesimpulan penelitiannya menemukan bahwa komposisi mikrobiota gaster pasien dengan gastritis terkait *H.pylori* positif hampir didominasi oleh *H. pylori*, sedangkan keragaman mikroba yang tinggi diamati pada individu dengan gastritis *H.pylori* negatif dan pada individu normal<sup>33</sup>. Di India ditemukan bahwa pada individu dengan infeksi *H.pylori* menunjukkan kelimpahan *Oscillospira* yang lebih tinggi, sementara kelimpahan *Bifidobacteriumnya* sangat rendah.<sup>34</sup>

Lokasi kolonisasi *H.pylori* pada gaster dapat memprediksi luaran klinis. Disimpulkan bahwa kolonisasi daerah antrum dikaitkan dengan perkembangan TD. Sebaliknya, kolonisasi pada korpus lambung telah dikaitkan dengan risiko ih tinggi terkena TG dan kanker gaster. Distribusi topografi penyakit cait dengan *H.pylori* ini mungkin terkait dengan fakta bahwa enzim



*Hydrogen-Kalium* (HK)-ATPase gaster ditemukan di sel parietal gaster yang sebagian besar terletak di kelenjar *oxyntic* pada korpus. Distribusi sel penghasil asam yang disebutkan di atas mungkin menjelaskan mengapa kolonisasi mikrobiota tertentu dengan *H.pylori* pada daerah lambung spesifik ini merupakan faktor risiko utama untuk perkembangan kanker gaster, sehingga dimasa depan penelitian yang dilakukan harus menentukan dari daerah gaster dimana biopsi lambung diambil.<sup>35</sup>

Selain infeksi *H. pylori*, komposisi mikrobiota gastrointestinal dipengaruhi oleh variasi geografis dan etnis, yang secara tidak langsung mempengaruhi perkembangan penyakit gaster. Analisis mikrobiota gaster menunjukkan jumlah *Proteobacteria* yang lebih tinggi di Eropa, sementara *Firmicutes* lebih banyak ditemukan di Asia.<sup>8</sup> Sebuah analisis *pyrosequencing barcode* dari 6 pasien Swedia tanpa atau dengan infeksi *H.pylori* menemukan bahwa mereka yang *H.pylori* negatif memiliki mikrobiota lambung yang lebih beragam daripada pasien dengan *H.pylori* positif. Dalam penelitian lain, anak-anak yang terinfeksi *H.pylori* memiliki keragaman mikrobiota yang lebih rendah daripada yang tidak terinfeksi bakteri ini.<sup>36,37</sup>

Bakteri *H.pylori* merupakan pemicu utama perubahan histopatologis yang pada akhirnya menjadi resiko kanker gaster dan dapat mempengaruhi mikrobiota gaster. Selain itu, sebagian besar efek yang berkaitan dengan perjalanannya lebih berat dan berisiko menjadi kanker gaster pada infeksi

jika strain yang terinfeksi adalah CagA+. Namun, infeksi *H.pylori* strain memiliki efek minimal pada mikrobiota gaster, namun dapat



mempengaruhi keanekaragamannya.<sup>35</sup> Eradikasi *H.pylori* meningkatkan keragaman mikrobiota di gaster.<sup>38</sup> Respon pengobatan konvensional terhadap TG seperti *Reseptor* H2RA, *Proton Pump Inhibitor* (PPI) dan antibiotik untuk mengeradikasi *H.pylori* cukup baik, ditunjang dengan penghentian NSAID. Namun, beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa, dalam proses penyembuhan tukak, supresi asam atau eradikasi *H.pylori* tidak cukup untuk penyembuhan tukak secara menyeluruh karena penurunan PG dan peningkatan radikal bebas oksigen menyebabkan kualitas penyembuhan tukak yang berbeda-beda dan berhubungan erat dengan kekambuhan tukak.<sup>39</sup>

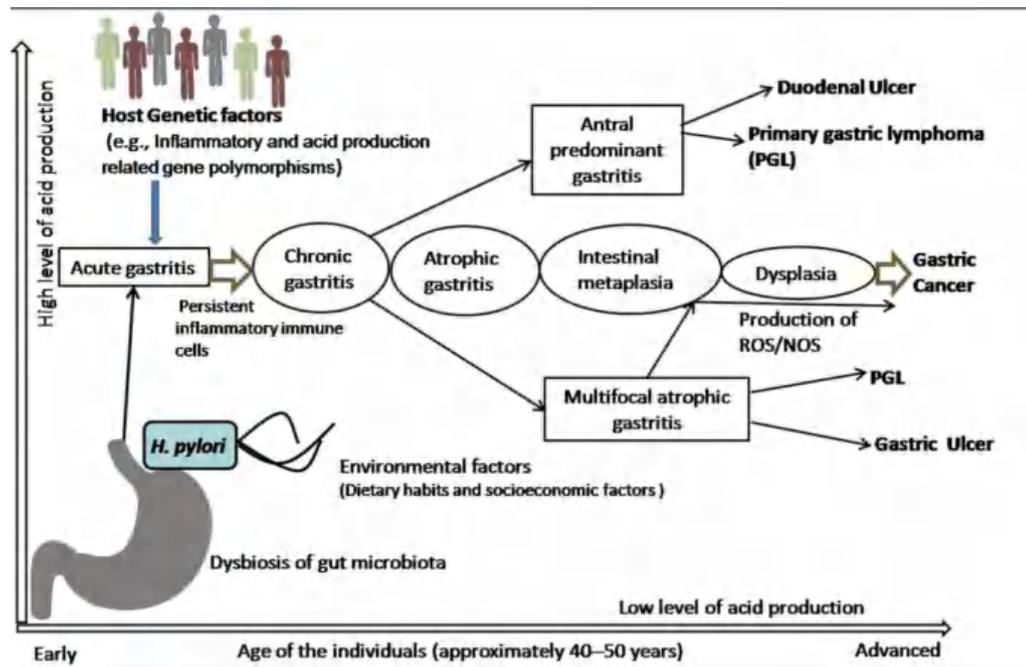
Bakteri non-*H.pylori* juga dapat memainkan peran penting dalam patogenesis gastritis kronik dan TG. Satu studi menunjukkan bahwa komunitas mikrobiota gaster yang berbeda, seperti representasi genus *Streptococcus* yang dominan dimana termasuk kedalam filum *Firmicutes*, dapat menyebabkan gastritis, bahkan tanpa *H. pylori*. Penelitian lain telah menemukan peningkatan *Streptococcus* dan penurunan *Prevotella* pada pasien dengan gastritis atrofi, dibandingkan dengan subjek yang sehat. Bakteri non-*H.pylori* tampaknya lebih banyak ditemukan pada pasien dengan dispepsia non-tukak dibandingkan dengan pasien dengan TG seperti yang ditunjukkan oleh studi berbasis kultur oleh Hu et al(2000).<sup>40</sup> Penelitian lain di Malaysia menunjukkan korelasi yang signifikan antara *Streptococcus* pada pasien dengan TG. Mengingat bahwa sebagian besar penelitian menemukan bahwa genus *Streptococcus* adalah salah satu spesies non-

yang paling melimpah di gaster, kemungkinan hubungan patogenik dapat



menjadi subjek penelitian lebih lanjut. Namun, sejauh ini tidak ada spesies lain yang memiliki peran patogenik yang stabil kecuali *H. pylori*.<sup>41</sup>

Eun, dkk (2014)<sup>42</sup> pada penelitiannya tentang mikrobiota pada subjek kanker gaster menemukan bahwa dominasi *Helicobacteraceae* lebih rendah dibandingkan pada pasien dengan gastritis kronik. Pada subjek dengan kanker gaster stadium lanjut, diamati jumlah *H.pylori* yang lebih rendah, tetapi ditemukan mikrobiota *Prevotella*, *Streptococcus*, *Veillonella*, dan *Lactobacillus* yang lebih tinggi di gaster. Selain itu, pertumbuhan berlebih bakteri pereduksi nitrat di gaster yang mengalami atrofi dikaitkan dengan perkembangan kanker gaster melalui akumulasi senyawa N-nitroso.<sup>8</sup>



Gambar 2. Perjalanan gastritis hingga menjadi tukak kemudian menjadi karsinoma gaster.<sup>43</sup>



Komposisi mikrobiota dipengaruhi oleh cara persalinan, usia, jenis etnis, diet, gaya hidup, geografi, penggunaan antibiotik, penggunaan PPI

atau H2RA, dan adanya *H.pylori*. Lingkungan asam pada gaster yang sehat mencegah proliferasi bakteri yang berlebihan dan mengurangi risiko infeksi. Pengobatan jangka panjang dengan PPI atau H2RA mengurangi sekresi asam lambung, yang menyebabkan pertumbuhan bakteri yang berlebihan. Penggunaan antibiotik, immunosupresan dan pH cairan lambung  $> 4$  ditemukan berhubungan dengan penurunan keragaman bakteri di lambung.<sup>44</sup>

Beberapa mikrobiota non *H.pylori* terbukti menghasilkan (*outer membrane proteins*) seperti OmpA yang juga dihasilkan oleh strain dari *H.pylori*. Protein tersebut terlibat dalam invasi atau aktif secara imunologis bertindak sebagai antigen pelindung, bersama dengan *lipopolisakarida* (LPS) <sup>45</sup> . *Burkholderia,sp* dan *Acinetobacter,sp* merupakan salah satu strain bakteri non *H.pylori* yang menghasilkan OmpA yang dapat ditemukan berkolonisasi pada gaster.<sup>46,47</sup>

Penelitian yang tidak bergantung pada kultur menggunakan berbagai metode molekuler berdasarkan sekuensing gen 16S rRNA. Metode ini jauh lebih unggul daripada metode-metode yang bergantung pada kultur, yaitu 16S rRNA ada di hampir semua bakteri, fungsi gen 16S rRNA tetap (tidak mengalami evolusi) dan gen 16S rRNA sangat cocok digunakan untuk tujuan komputasi.<sup>41</sup> Analisa komunitas mikrobiota berdasarkan gen 16S rRNA digunakan untuk meneliti mikroorganisme yang menguntungkan dan merugikan di berbagai bidang dan lingkungan.<sup>48</sup>



Pengurutan Sanger adalah metode pengurutan DNA generasi pertama, sistem *next-generation sequencing* (NGS) yang juga banyak digunakan

saat ini, namun metode Sanger mempunyai beberapa keunggulan. Pertama, pengurutan Sanger berfungsi sebagai metode ortogonal untuk mengonfirmasi varian sekuens yang diidentifikasi oleh NGS. Yang kedua bahan-bahan ini dapat mencakup reagen yang tersedia untuk umum seperti garis sel yang diteliti atau arsip sampel klinis yang sebelumnya diuji dengan metode ini.<sup>49</sup>

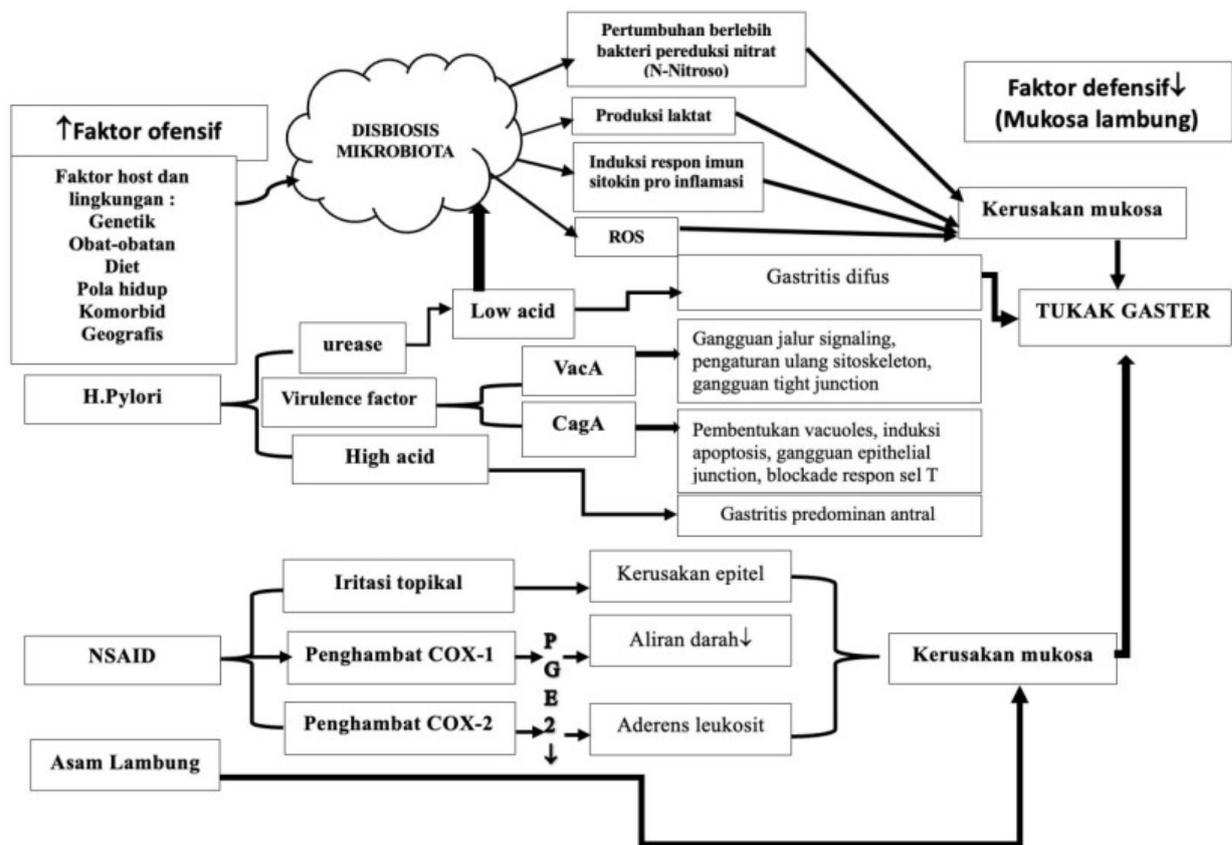
Dalam beberapa tahun terakhir, metode pengurutan Sanger menjadi semakin populer . Dalam penelitian ini, kami menggunakan protokol *Rapid Sanger Sequencing* pada gen 16S rRNA untuk identifikasi patogen. Sampel yang telah diekstraksi DNA dianalisa mikrobiotanya menggunakan sistem *Nucleotide blast analysis pada* Genbank database untuk identifikasi spesies atau genus dalam dua metode. Urutan yang diperoleh di lakukan *Blasting*. dengan database *GenBank* untuk penetapan spesies atau genus. Identitas tertinggi dipilih sebagai spesies atau genus yang teridentifikasi. Salah satu keunggulan metode sanger adalah harga yang lebih murah dibandingkan metode NGS. <sup>50</sup>



## BAB III

### KERANGKA TEORI DAN KERANGKA KONSEP

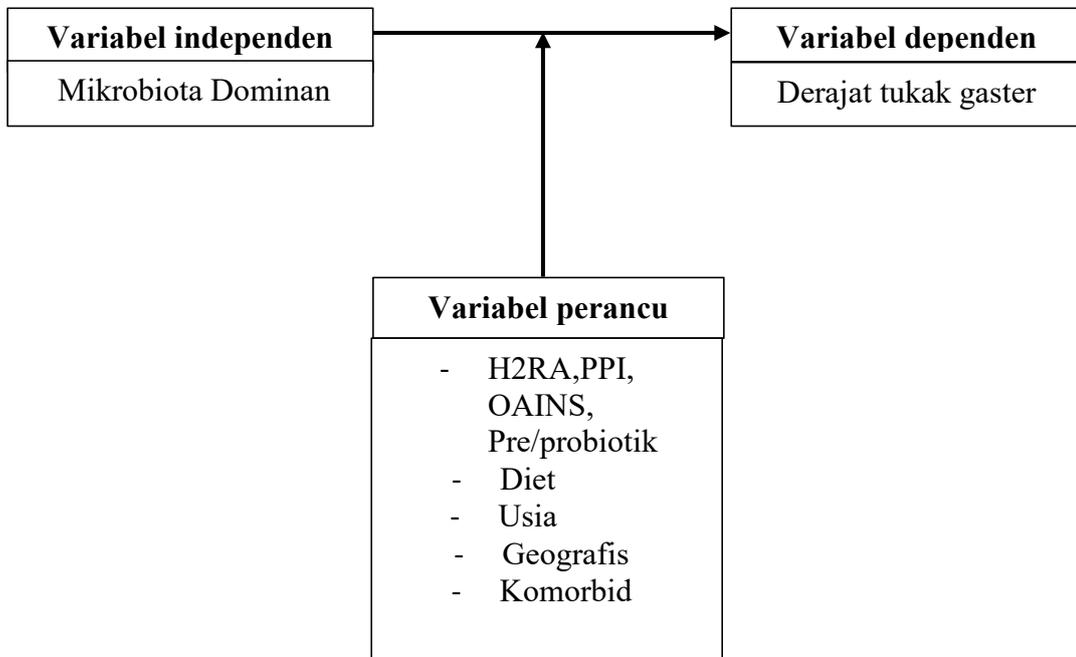
#### 3.1. Kerangka Teori



Gambar 3. Kerangka Teori<sup>15,18,23,51</sup>



### 3.2. Kerangka Konsep



Gambar 4. Kerangka Konsep

### 3.3. Hipotesis Penelitian

1. Ada hubungan antara komposisi mikrobiota gaster dominan pada pasien tukak gaster dengan derajat tukak gaster
2. Ada hubungan kejadian infeksi *H.pylori* dengan derajat tukak gaster pada pasien tukak gaster

