

TESIS

BIODIVERSITAS MIKROBIOTA PADA GASTRITIS ATROFI

MICROBIOME BIODIVERSITY IN ATROPHIC GASTRITIS

NOVALIA ELISABETH PAULINA TIERT



PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp-1)

PROGRAM STUDI ILMU PENYAKIT DALAM

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2023

BIODIVERSITAS MIKROBIOTA PADA GASTRITIS ATROFI

MICROBIOME BIODIVERSITY IN ATROPHIC GASTRITIS

TESIS

Sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar Dokter Spesialis-1 (Sp-1)

Program Studi Ilmu Penyakit Dalam

Disusun dan diajukan oleh:

NOVALIA ELISABETH PAULINA TIERT

Kepada:

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp.1)

PROGRAM STUDI ILMU PENYAKIT DALAM

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2023

LEMBAR PENGESAHAN TESIS

BIODIVERSITAS MIKROBIOTA PADA GASTRITIS ATROFI

MICROBIOME BIODIVERSITY IN ATROPHIC GASTRITIS

Disusun dan diajukan oleh :

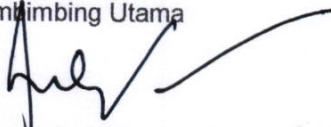
NOVALIA ELIZABETH PAULINA TIERT

Nomor Pokok : C015182011

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi Program Magister Program Studi Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin pada tanggal 26 Oktober 2023 dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

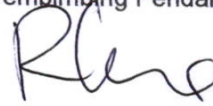
Menyetujui

Pembimbing Utama



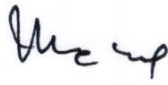
Dr. dr. A.M Luthfi Parewangi, SpPD, K-GEH
NIP:197012022005021003

Pembimbing Pendamping



dr. Rini Rachmawarni Bachtiar, SpPD, K-GEH, MARS
NIP:197506062002132003

Ketua Program Studi Spesialis



Dr. dr. M. Harun Iskandar, Sp.P(K), Sp.PD, KP
NIP.197506132008121001

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 di bawah ini :

Nama : dr. Novalia Elisabeth Paulina Tiert

NIM : C015182011

Program Studi : Ilmu Penyakit Dalam

Pendidikan : Dokter Spesialis Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis dengan judul “Biodiversitas Mikrobiota pada Gastritis Atrofi” 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, 26 Oktober 2023

Yang menyatakan

A red postage stamp with the Garuda emblem and the text 'METERAI TEMPOL' and '79AKX711387945' is visible. A handwritten signature in black ink is written over the stamp.

dr. Novalia Elisabeth Paulina Tiert

KATA PENGANTAR

Puji syukur saya panjatkan kehadiran Tuhan Yang Maha Esa atas segala Rahmat, Karunia dan Berkah yang dilimpahkan-Nya sehingga saya dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan karya akhir ini, untuk melengkapi persyaratan dalam menyelesaikan Pendidikan Dokter Spesialis di Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.

Pada kesempatan ini, saya ingin menghaturkan ucapan terima kasih dan penghargaan setinggi-tingginya kepada :

1. **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 Dokter Spesialis di Universitas Hasanuddin.
2. **Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD, K-GH, Sp.GK**, Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dan Sekretaris Program Studi Sp-I Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, yang senantiasa memberikan motivasi, membimbing, mengawasi kelancaran proses pendidikan dan sebagai orang tua selama saya mengikuti program pendidikan Dokter Spesialis Penyakit Dalam.

3. **Prof. dr. Budu, Sp.M(K), M.MED.ED**, Mantan Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, atas kesempatan yang diberikan untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis di bidang Ilmu Penyakit Dalam.
4. **Dr. dr. H. Andi Muh. Takdir, Sp.An, KMN dan dr. Ulang Bahrun, Sp. PK (K),Ph.D**, selaku Kepala dan mantan Kepala Pusat Program Pendidikan Dokter Spesialis Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin beserta seluruh staf yang senantiasa memantau dan membantu kelancaran Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Penyakit Dalam.
5. **Prof. Dr. dr. Andi Makbul Aman, Sp.PD, K-EMD**, Ketua Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, atas kesediaan beliau untuk menerima, mendidik, membimbing dan memberi nasihat yang sangat berharga kepada saya dalam mengikuti Pendidikan.
6. **Prof. Dr. dr. Syakib Bakri, Sp.PD, K-GH**, selaku Guru Besar, mantan Ketua Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, sekaligus sebagai penguji karya akhir dan pembimbing laporan kasus. Telah bersedia meluangkan waktu, tenaga, dan ilmu untuk senantiasa membimbing, memberikan nasihat serta mengarahkan guna penyelesaian tugas – tugas selama saya mengikuti pendidikan.

7. **Dr. dr. Harun Iskandar, Sp.P(K), Sp.PD, K-P**, Ketua Program Studi Sp-1 Ilmu Penyakit Dalam, dan **Dr. dr. Hasyim Kasim, Sp.PD, K-GH** selaku mantan Ketua Program Studi Sp-1 Ilmu Penyakit Dalam, atas arahan, motivasi, bimbingan, curahan ilmu, serta senantiasa membantu kelancaran proses pendidikan sehingga saya dapat menyelesaikan proses pendidikan ini dengan baik.
8. **Dr. dr. A. M. Lutfhi Parewangi, Sp.PD, K-GEH** dan **dr. Rini Rahmawarni Bachtiar, Sp.PD, K-GEH, M.Kes** selaku pembimbing karya akhir saya atas kesediaannya membimbing sejak perencanaan hingga selesainya karya akhir ini, senantiasa memberikan perhatian dalam membaca, mengoreksi, berdiskusi, memberikan saran dalam perbaikan dan penyempurnaan karya akhir ini.
9. **Dr. dr. Tutik Harjianti, Sp.PD, K-HOM**, selaku pembimbing akademik yang senantiasa memberikan motivasi, membimbing, dan mengawasi kelancaran proses pendidikan selama saya mengikuti program Pendidikan Dokter Spesialis Penyakit Dalam.
10. Seluruh Guru Besar, Konsultan dan Staf pengajar di Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin sebagai pengajar yang sangat berjasa dan bagaikan orang tua yang sangat saya hormati dan banggakan. Tanpa bimbingan mereka, mustahil bagi saya mendapat ilmu dan menimba pengalaman di Departemen Ilmu Penyakit Dalam.

11. **Dr. dr. Arifin Seweng, MPH**, selaku pembimbing statistik saya, atas kesediaannya dalam membimbing, memberikan koreksi dan arahan dalam proses penyusunan karya akhir ini.
12. Para Penguji : **Dr. dr. A.M. Luthfi Parewangi, Sp.PD, K-GEH, dr. Rini Rahmawarni Bachtiar, Sp.PD, K-GEH, M.Kes, Dr. dr. Muh Ilyas, Sp.PD, K-P, Sp.P (K), dr. Wasis Udaya, Sp.PD, K-Ger, Prof. Dr. dr. Syakib Bakri, Sp.PD, K-GH, Dr. dr. Arifin Seweng, MPH.**
13. **Dr. dr. Tutik Harjianti, Sp.PD, K-HOM, Prof. Dr. dr. Andi Makbul Aman, Sp.PD, K-EMD, Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD, K-GH, Sp.GK, Prof. Dr. dr. Syakib Bakri, Sp.PD, K-GH, dr. Sudirman Katu, Sp.PD, K-PTI** selaku pembimbing refrat, laporan kasus dan paper nasional saya, atas waktu, tenaga dan pikiran untuk membimbing, melimpahkan ilmu pengetahuan serta kebaikan yang saya terima selama menempuh proses pendidikan di Departemen Ilmu Penyakit Dalam.
14. Para Direktur dan Staf Rumah Sakit di mana saya telah bekerja dan belajar, RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo, RS. UNHAS, RS. Ibnu Sina, RS. Islam Faisal, RS. Stella Maris, RS. Akademis Jaury, RSUD Weda Halmahera Tengah atas segala bantuan fasilitas dan kerjasamanya selama saya menempuh pendidikan.

15. **dr. Muh Ranushar, Sp.PD, dr. Muh Nur Ikhsan Liwang, Sp.PD, dr. Ida Mujahidah, Sp.PD, dr. Sri Rahayu Paputungan, Sp.PD**, atas kesediaan membantu pengumpulan sampel dalam penelitian akhir saya.
16. Para pegawai Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK UNHAS : **Pak Udin, Ibu Tri, Ibu Maya, Ibu Fira, Ibu Yayuk, Pak Razak, dan Ibu Asmi**, atas bantuannya selama ini.
17. **Teman Seperjuangan 12 TIBD, Angkatan Januari 2019** : dr. A. Purnamasari, dr. Janur, dr. Florean, dr. Achwana, dr. Irfhana, dr. Nur Eviriani, dr. Getsa, dr. Takwin, dr. Ramdhan, dr. Juslan, dan dr. Yusuf Haz. Terima kasih telah menjadi sahabat dan saudara, yang senantiasa saling membantu, saling mendukung, dan saling mendoakan.
18. **Teman Seperjuangan, Ujian BOARD 47** : dr. Army, dr. Vandi, dr. Khalif, dr. Yusuf, dr. Faizal, dr. Jimmi, dr. Getsa, dr. Janur, dr. Nur Eviriani, dr. Achwana, dr. Takwin, dr. Marchel, dan dr. Inosensius atas segala bentuk kerjasama, doa, dan motivasi yang diberikan selama persiapan ujian hingga kelulusan.
19. Teman Sejawat Para Peserta PPDS Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas bantuan, jalianan persaudaraan dan kerja sama selama ini.
20. Teman sejawat peserta PPDS Unhas asal Papua : dr. Fransiskus, Sp.PD, dr. Dely, dr. Chendy, dr. Helda, dr. Nehemia, dr. Dewi, dr. Jonny Wafom, dr. Alistan, Sp.B, dr. Lusy, Sp.GK, dr. Ratna, Sp.PK, dr. Helena, Sp.PK, dr. Indra, Sp.OT, dr. Anastasia,

dr.Wihelmina, dr.Angie, dr.Maria, dr.Utien, dr.Rolland, dr.Martina, dr.Andika, dr.Vicky, dr.Asmawati, Sp.THT-KL atas motivasi dan jalinan persaudaraan.

Pada kesempatan ini, tidak lupa pula saya ingin mengucapkan rasa cinta, hormat, dan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada Bapak dan Ibu saya : **AKBP. Simon Tiert, S.Th** dan **Levina Sawaki, S.Sos** saudara saya: **Collyn,S.IP, Agnes,S.T, M.T Jenny,S.T, Vero,S.Ak** serta keluarga besar saya. Terima kasih atas doa yang tidak pernah putus, kasih sayang dan dukungan yang tiada henti, dan pengorbanan yang tanpa pamrih.

Terima kasih kepada anakku tercinta, **Abiel Simon Ifander**, yang sudah tumbuh menjadi anak yang hebat dan baik hati walaupun telah berjauhan beberapa tahun ini dari Mama dan juga untuk suami saya **Yermias Rumbino, S.Pi, M.Si** yang memberi dukungan serta menjaga anak kita dengan baik.

Terima kasih kepada sahabat saya **dr.Erwin, Chelia Item,Sp.PD**, kerabat, dan semua pihak yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu, yang telah banyak membantu dan memberikan dukungan kepada saya selama proses pendidikan.

Akhir kata, semoga karya akhir ini dapat bermanfaat bagi kita semua dan kiranya Tuhan Yang Maha Esa selalu melimpahkan rahmat dan petunjuk-Nya kepada kita semua. Amin.

Makassar, Oktober 2023

Novalia Elisabeth Paulina Tiert

DAFTAR ISI

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS	i
KATA PENGANTAR	iii
DAFTAR ISI	viii
DAFTAR SINGKATAN	xi
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR TABEL	xiii
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian.....	3
1.3.1 Tujuan Umum	3
1.3.2 Tujuan khusus	4
1.4 Manfaat Penelitian.....	4
1.4.1 Manfaat akademis	4
1.4.2 Manfaat klinis.....	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	5
2.1 Mikrobiota saluran cerna	5
2.2 Mikrobiota Saluran gaster	6
2.3 Bakteri Probiotik dan Bakteri pathogen	7
2.4 Disbiosis Gaster.....	10

2.5 Gastritis.....	13
2.6 Hubungan Antara Biodiversitas mikrobiota Dengan Gastritis	18
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 Penelitian	22
4.4 Sampel Penelitian	22
4.5 Kriteria Inklusi dan Eksklusi	23
4.5.1 Kriteria Inklusi	23
4.5.2 Kriteria Eksklusi.....	23
4.6 Perkiraan Besar Sampel Penelitian.....	23
4.7 Metode Pengambilan sampel.....	24
4.9 Analisa Data	25
4.8 Defenisi Operasional dan Kriteria Objektif.....	25
4.9 Etik Penelitian	27
4.10 Alur Penelitan	28
BAB V HASIL PENELITIAN.....	29
5.1 Karakteristik Penelitian	29

5.2 Gambaran Hasil Mikrobiota berdasarkan Genus.....	30
5.3 Gambaran microbiota berdasarkan Filum	34
BAB VI PEMBAHASAN HASIL	36
6.1 Karakteristik Hasil Penelitian.....	36
6.2 Gambaran hasil mikrobiota bersadaskan genus	38
6.3 Gambaran hasil mikrobiota bersadarkan filum	41
BAB VII PENUTUP	42
7.1 Ringkasan	42
7.2 Kesimpulan.....	42
7.3 Saran	42
7.4 Keterbatasan	43
DAFTAR PUSTAKA	44

DAFTAR SINGKATAN

AG	: Atrofi Gaster
CagA	: Cytotoxin-associated A
CG	: Chronic Gastritis
CMV	: Cytomegalovirus
DNA	: Deoxiribonucleic acid
EBV	: Epstein-Barr Virus
FAO	: Food and Agriculture Organization
GC	: Gastric Cancer
GIT	: Gastrointestinal Tract
H2RA	: Histamin-2 Receptor Antagonis
IL	: Interleukin
Ig	: Immunoglobulin
IM	: Intestinal Metaplasia
JGCA	: Japanese Gastric Cancer Association
IBD	: Irritable Bowel Disease
IBS	: Irritable Bowel Syndrome
LGD	: Low Grade Dysplasia
NBI	: Narrow Band Imaging
NSAID	: Non Steroidal Anti-Inflammatory Drugs
OLGA	: The Operative Link on Gastritis Assesment
OLGIM	: The Operative Link on Gastric Interstinal Metaplasia Assesment
PPI	: Proton Pump Inhibitor
UGIE	: Upper Gastrointestinal Endoscopy
VacA	: Vacuolating cytoto

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Cascade Correa.....	12
Gambar 2. Skema Perubahan Mikrobiota lambung	13
Gambar 3. Tingkat perubahan gastritis pada temuan endoskopi	17
Gambar 4. Ketidakseimbangan mikroekologi lambung dan penyakit lambung.	19

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Klasifikasi Sydney	16
Tabel 2. Karakteristik Sampel.....	30
Tabel 3. Mikrobiota Lambung	31
Tabel 4. Gambaran Mikrobiota Lambung dan Hasil Endoskopi	32
Tabel 5. Gambaran Mikrobiota Lambung dan Hasil Endoskopi menurut Umur.....	33
Tabel 6. Filum Mikrobiota Lambung	34
Tabel 7. Sebaran Filum Mikrobiota Lambung menurut Hasil Endoskopi	34
Tabel 8. Sebaran Filum Mikrobiota Lambung menurut Hasil Endoskopi dan Umur	35

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Mikrobiota manusia adalah kumpulan triliunan mikroba yang hidup di dalam dan pada tubuh manusia. Mikroba ini mendiami berbagai organ tubuh termasuk mulut, usus, organ reproduksi, dan kulit.¹ Mikrobiota dan mikrobioma adalah dua istilah penting yang berkaitan dengan mikroba. Mikrobiota mengacu pada komunitas mikroba yang mendiami habitat tertentu, sedangkan mikrobioma mengacu pada genom kolektif dari semua sel mikroba yang ada di dalam tubuh manusia.²

Keanekaragaman (biodiversitas) mikrobiota pada manusia paling banyak ditemukan pada saluran pencernaan yang kemudian dikenal sebagai mikroba saluran pencernaan. Diperkirakan ada sekitar 100 triliun mikroba yang ada di dalam saluran pencernaan yang sebagian besar terdiri dari bakteri bersama dengan mikroba lain seperti jamur, protozoa, dan virus.³

Mikrobiota dalam saluran pencernaan manusia memainkan peran penting dalam pemeliharaan homeostatis tubuh. Perbedaan komposisi mikrobiota usus terkait erat dengan kerentanan terhadap berbagai penyakit, termasuk penyakit inflamasi, obesitas, diabetes melitus, kanker, dan aterosklerosis. Karena lambung menghasilkan asam kuat untuk pencernaan, organ ini telah lama dianggap sebagai organ yang steril, namun penemuan

Helicobacter pylori (*H. pylori*) telah mengubah konsep tersebut. Bakteri ini telah terbukti menyebabkan gastritis, tukak lambung, dan kanker lambung.⁴

Gastritis merupakan suatu gangguan medis yang dikaitkan dengan gejala klinis dispepsia yang berkaitan dengan keluhan pada perut bagian atas antara lain rasa kenyang post prandial, cepat kenyang, nyeri pada epigastrium, dan rasa terbakar di epigastrium, yang didefinisikan sebagai dispepsia fungsional tanpa adanya gangguan organik. Definisi gastritis didasarkan pada gambaran histologi mukosa lambung. Klasifikasi gastritis saat ini terdiri atas akut maupun kronis, secara histologi, anatomi, dan mekanisme patologis yang mendasarinya. Gastritis akut akan berkembang menjadi kronis jika tidak diobati, dimana dikatakan bahwa *H. pylori* adalah penyebab umum pada gastritis di seluruh dunia. Pada data lain menunjukkan bahwa selain *H.pylori*, kejadian dispepsia fungsional atau refluks gastroesofageal non-erosif yang ditemukan menderita gastritis dimana penyebabnya mungkin berhubungan dengan merokok tembakau, konsumsi alkohol, dan/atau penggunaan obat anti inflamasi nonsteroid (NSAID) atau steroid.^{5,6}

Proses adhesi, enzim dan aktivitas metabolisme di saluran pencernaan dapat berkontribusi besar terhadap variasi strain yang berbeda. Sejumlah kondisi gastrointestinal telah dilaporkan berhubungan dengan perubahan mikrobiota, yang diakibatkan oleh perubahan gaya hidup dan kebiasaan diet. Sekitar lebih dari 1000 spesies dari filum telah dilaporkan hadir dalam populasi mikrobiota usus.^{7,8} Karakteristik mikrobiota lambung diteliti dengan menggunakan cairan lambung atau biopsi mukosa lambung.⁹ Hal ini sesuai

dengan penelitian Nunes dkk menunjukkan bukti kuat bahwa H pylori memiliki peran penting dan penting pada tahap awal gastritis atrofi dan perkembangan intestinal metaplasia (IM) tetapi mungkin menurun pada tahap selanjutnya.¹⁰ Selain itu, dalam penelitian Ndegwa dkk mendapatkan bahwa profil mikrobiota terkait mukosa lambung dari lambung normal secara signifikan berbeda dari pasien dengan gastritis non atrofi dan gastritis atrofi, yaitu pada populasi yang rendah prevalensi H. Pylori, pada mikrobiota mukosa lambung normal berbeda secara signifikan dari orang-orang dengan gastritis non atrofi atau atrofi. Terjadi peningkatan pada bakteri patogen dari keadaan normal ke keadaan prakanker awal.¹¹

Berdasarkan latar belakang tersebut, kami ingin mengetahui biodiversitas mikrobiota pada gastritis.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian di atas, rumusan masalah yang diajukan dalam penelitian ini adalah bagaimana keanekaragaman mikrobiota pada gastritis atrofi.

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui biodiversitas mikrobiota pada gastritis atrofi terhadap pasien yang menjalani endoskopi.

1.3.2 Tujuan khusus

1. Menilai karakteristik pasien gastritis.
2. Mengetahui gambaran mikrobiota yang dominan pada pasien dengan gastritis.
3. Menilai faktor risiko yang dapat menyebabkan perubahan populasi mikrobiota pada pasien gastritis.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat akademis

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi mengenai biodiversitas mikrobiota pada pasien gastritis agar dapat dijadikan acuan untuk penelitian lebih lanjut.

1.4.2 Manfaat klinis

Dengan mengetahui biodiversitas mikrobiota pada pasien gastritis diharapkan dapat digunakan sebagai informasi dalam membantu memprediksi derajat perubahan mukosa lambung dan modulasi mikrobiota sebagai pencegahan dan terapi progresi kejadian kanker lambung.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Mikrobiota saluran cerna

Tubuh manusia merupakan habitat bagi banyak organisme mikrobiota, yang hidup pada tempat tertentu seperti pada kulit, saluran pernapasan, saluran pencernaan dan genitalia manusia. Bagian terbesar dari mikrobiota ini berada di sistem pencernaan.¹² Saluran pencernaan manusia adalah tempat utama untuk lingkungan mikrobiologis yaitu bakteri, virus maupun jamur, yang secara langsung mempengaruhi status kesehatan manusia.¹³ Bayi yang baru lahir memperoleh beberapa bagian dari ini mikrobiota dari ibu mereka selama kelahiran, metode persalinan pervaginam atau Caesar dan menyusui. Diet memiliki dampak langsung pada mikrobiota, terutama pada diet jangka panjang. Perubahan dalam interaksi sosial dan gaya hidup kita dapat memengaruhi mikrobiota sepanjang hidup. Mikrobiota berperan dalam proses metabolisme serta imunitas tubuh manusia.¹²

Bakteri usus membentuk ekosistem mikrobiota yang beragam dan kompleks yang memainkan peran penting dalam kesehatan dan penyakit. Bakteri yang termasuk dalam filum Bacteroidetes dan Firmicutes membentuk bagian utama dari mikrobiota usus manusia, dan bersama dengan Proteobacteria, Actinobacteria, Synergistetes, dan Fusobacteria merupakan mayoritas spesies bakteri yang ditemukan di saluran pencernaan manusia (GIT). Selama beberapa dekade, dikatakan bahwa mikrobiota usus hanya bermanfaat untuk mengendalikan populasi bakteri patogen, tetapi, kemudian, semakin

banyak bukti yang menunjukkan bahwa setiap komponen mikrobiota memiliki berbagai aktivitas biokimia penting yang dapat menyebabkan degenerasi jaringan, regenerasi, peradangan, karsinogenesis, pertumbuhan tumor, dan respons penyakit terhadap terapi medis atau imunologi. Host dan faktor-faktor seperti usia, genotipe, lingkungan lokal, dan kebiasaan diet memberikan efek signifikan pada mikrobiota usus termasuk perkembangan berbagai jenis tumor GIT baik melalui aktivitas pro-karsinogenik patogen tertentu, atau karena terhadap efek metabolit mikrobiota.^{13,14}

Mikrobiota usus pada bayi diawal perkembangan adalah komposisi yang sederhana yaitu umumnya didominasi oleh bifidobakteri, dan melalui serangkaian proses, maka mikrobiota bermigrasi ke pola dewasa yang lebih kompleks. Mikrobiota usus dewasa telah terbukti relatif stabil dari waktu ke waktu. Perubahan mikrobiota usus dewasa telah dikaitkan dengan kondisi kesehatan yang tidak diinginkan termasuk obesitas, *Irritable Bowel Disease* (IBD), dan *Irritable Bowel Syndrome* (IBS).¹⁴

2.2 Mikrobiota Saluran gaster

Pada tahun 2000, Monstein dkk melakukan penelitian yang pertama untuk profil komunitas bakteri lambung selain *H. pylori* dengan elektroforesis gel gradien suhu temporal dari 16S ribosomal DNA (rDNA). *Enterococcus*, *Pseudomonas*, *Streptococcus*, *Staphylococcus*, dan *Stomatococcus* diidentifikasi sebagai mikrobioma paling banyak dalam spesimen biopsi lambung dari pasien positif *H. pylori* dengan gastritis dan individu sehat. Sebagian besar dari genus ini adalah penghuni rongga mulut dan saluran pernapasan,

sehingga menunjukkan adanya komunitas mikrobiota yang berasal dari lingkungan mikro lambung.¹⁵

Kondisi lambung dengan pH yang asam digambarkan sebagai lingkungan yang tidak menguntungkan untuk kolonisasi bakteri dan jamur. Komposisi mikrobiota lambung bervariasi secara individual dan tergantung pada beberapa faktor, seperti diet, pemberian antibiotik dan inhibitor pompa proton.¹⁶ Saat ini dengan teknik pemeriksaan molekuler yang lebih maju maka beberapa penelitian memprofilkan semua taxa yang teridentifikasi pada tingkat taksonomi yang berbeda, sementara penelitian lain hanya berfokus pada mikroba yang dapat membedakan satu penyakit lambung tertentu dari kontrol yang sehat. Meskipun demikian, perwakilan dari beberapa filum utama secara konsisten diamati pada populasi sehat, yaitu Proteobacteria, Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria, Fusobacteria adalah yang paling umum ditemukan.^{15,16}

2.3 Bakteri Probiotik dan Bakteri pathogen

Probiotik merupakan suatu istilah yang merujuk kepada mikroorganisme yang memberikan manfaat terhadap manusia dan hewan. Mikroorganisme tersebut berperan pada keseimbangan mikroba usus dan juga berperan penting dalam mempertahankan kesehatan. Pengenalan antibiotik merupakan suatu revolusi dalam dunia kedokteran. Hal tersebut dikarenakan oleh meningkatnya angka harapan hidup, kualitas hidup dan menurunnya angka mortalitas setelah pemakaian antibiotik.¹⁷

Menurut *Food and Agriculture Organization* (FAO) dan *World Health Organization* (WHO) probiotik adalah mikroorganisme yang hidup dalam tubuh host dengan jumlah yang memadai yang akan memberikan manfaat kesehatan pada host.¹⁸ mekanisme aksi dari probiotik mengakibatkan perubahan mikrobiota. Produksi metabolit melalui pencernaan karbohidrat oleh probiotik dapat menghambat patogen dengan menurunkan pH intraluminal, dengan menghambat perlekatan dan translokasi dari bakteri dan memproduksi bakteriosin (peptida antimikroba). Efek pada mikrobiota yang kompleks membantu disbiosis usus, dan mengurangi bakteri. Dalam hal ini, manfaat dari konsumsi probiotik pada mukosa usus, dihasilkan dengan ikatan antara probiotik dengan mukosa usus, dengan menghasilkan penghambatan ikatan secara kompetitif dan mencegah meningkatnya patogen. Selain itu, fungsi barrier usus ditingkatkan dengan peningkatan produksi musin dan mengikat probiotik dengan *Toll-like receptors* pada sel epitel untuk mengaktifkan protein kinase C, yang menghasilkan penebalan dari *tight junction*. Contohnya adalah *Lactobacillus GG* yang terbukti mengubah ekspresi *gen muc-2 mucin* di sel enterosit manusia. Selain itu, probiotik dapat meningkatkan fungsi kekebalan tubuh dengan berbagai mekanisme, termasuk meningkatkan produksi *immunoglobulin* (IgA) antibodi dan molekul sitoprotektif, dan memodulasi ekspresi dari sitokin. Banyak efek yang berhubungan dengan sistem imun diuji pada hewan, seperti strain *Lactobacillus* menginduksi *interleukin* (IL)-6, IL-2 dan produksi TNF dari sel dendrit murin. Studi probiotik pada manusia masih terbatas,

dan sementara dilakukan dengan sel epitel manusia in vitro, dan masih banyak studi yang harus dilakukan secara in vivo untuk menentukan mekanisme kerja.¹⁹

Bakteri dikatakan bersifat patogen bila mempunyai kemampuan mengadakan transmisi, melekat pada sel-sel inang dan mengadakan multiplikasi, menggunakan nutrisi dari sel inang, invasi dan timbulnya kerusakan pada sel-sel dan jaringan, serta toksigenisitas dan kemampuan membangkitkan sistem imun inang. Hal ini dipengaruhi oleh struktur serta produk-produk yang dihasilkan oleh bakteri dan sifat bakteri itu sendiri.²⁰

Secara umum patogenesis bakteri diawali dengan masuknya bakteri ke dalam tubuh inang melalui bermacam-macam cara, antara lain saluran pernafasan, saluran pencernaan, rongga mulut, kuku, dan lain - lain. Setelah itu terjadi proses adhesi kolonisasi. Pada proses ini bakteri menempel pada permukaan sel inang, perlekatan bakteri terjadi pada sel epitel. Pada proses ini, perlekatan bakteri ke sel permukaan sel inang memerlukan protein adhesin. Adhesin dibagi menjadi dua, yaitu fimbrial dan afimbrial. Adhesi fimbrial bertindak sebagai ligan dan berikatan dengan reseptor yang terdapat pada permukaan sel inang. Fili sering dikenal sebagai antigen kolonisasi karena perannya sebagai alat penempelan pada sel lain.²⁰

Eksotoksin dan endotoksin bakteri sangat penting di dalam patogenesis penyakit tertentu. Eksotoksin merupakan faktor virulen pada infeksi bakteri toksigenik dan imunitas terhadap toksin ini dapat mencegah terjadinya penyakit. Toksin yang dikeluarkan dari bakteri menyebabkan pengaruh negatif terhadap sel inang dengan cara mengubah

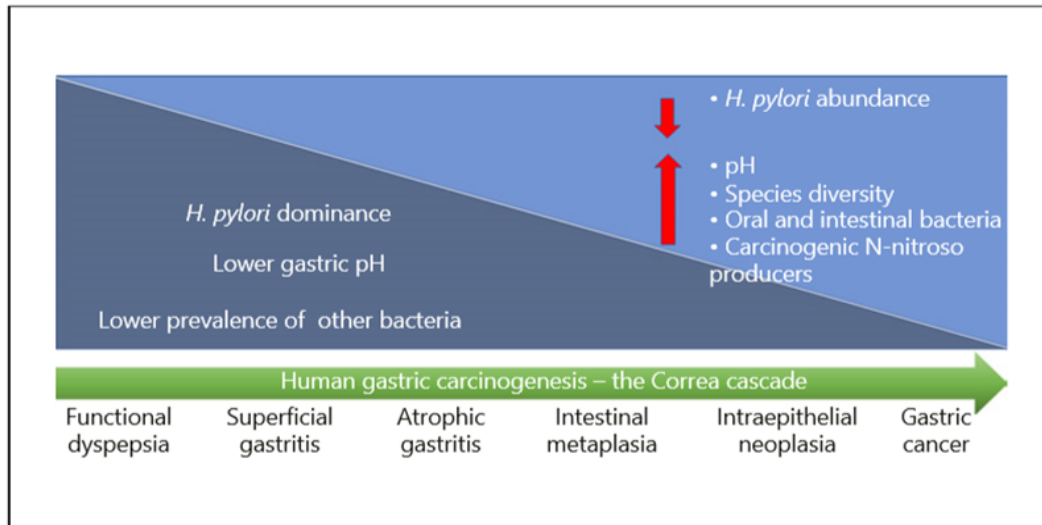
metabolisme normal inang tersebut. Toksin yang dihasilkan dibedakan menjadi 3 jenis yaitu endotoksin, eksotoksin, dan enterotoksin. Setelah proses adhesi-kolonisasi, bakteri mengalami proses invasi. Invasi merupakan proses bakteri masuk ke dalam sel inang dan menyebar ke seluruh tubuh. Proses ini adalah akses yang lebih dalam dari bakteri. Setelah invasi, mikroba mampu bertahan hidup dan berkembang biak dalam sel inang. Dalam mempertahankan hidupnya, bakteri harus dapat bersaing untuk mendapatkan nutrisi, setelah itu dapat mengakibatkan rusaknya jaringan dan organ-organ tubuh.²⁰

2.4 Disbiosis Gaster

Konsep eubiosis yaitu komposisi mikrobiota yang seharusnya normal atau seimbang. Mukosa lambung yang benar-benar normal tidak diketahui dengan baik dan dapat diakses dalam praktik klinis untuk memungkinkan sejumlah besar analisis, populasi yang berbeda, usia, dan pola pencernaan, sehingga kemungkinan terjadi bias lainnya untuk menentukan mikrobiota lambung normal yang sebenarnya. Banyak penelitian yang dilakukan dengan membandingkan sampel kanker versus non-kanker untuk membedakan antara mikrobioma "normal" dan kanker dan memasukkan tahap lesi pramaligna, seperti atrofi, metaplasia, dan displasia, karena untuk GC, yang diakui sebagai langkah proses karsinogenik, menurut hipotesis Correa.²¹

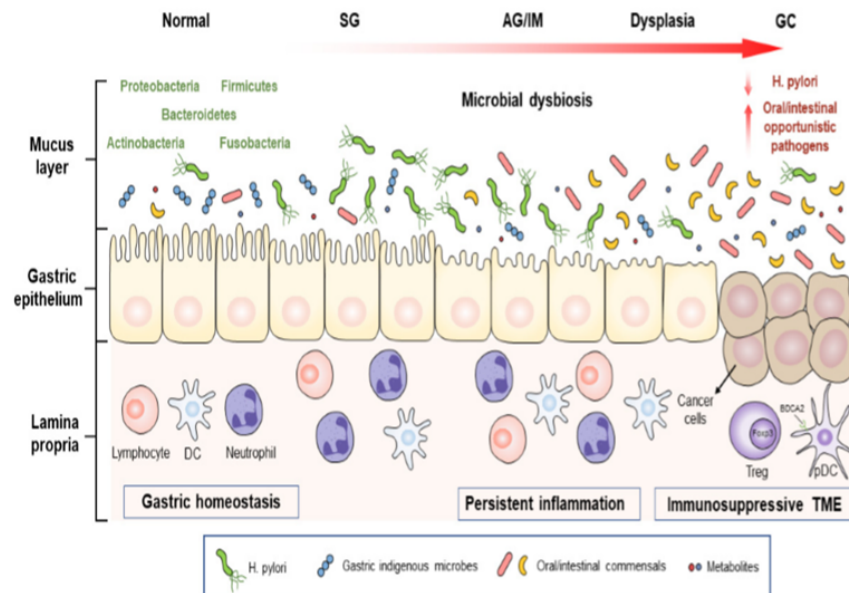
Proses inflamasi yang kronis diinduksi oleh *H. pylori* menyebabkan perubahan histopatologi pada epitel lambung dan perlangsungan secara terus menerus dari kaskade sitokin, sehingga terjadi respon sel imun yang menghasilkan radikal oksidatif yang

berpotensi merusak DNA host sehingga menjadi lesi preneoplastik. Regimen eradikasi *H. pylori* telah terbukti efektif dalam mencegah perkembangan perubahan patologis di mukosa lambung namun dilaporkan bahwa pada beberapa pasien terus terjadi perkembangan lesi lambung pra-neoplastik termasuk atrofi gaster (AG) dan metaplasia intestinal (IM). Sung dkk melaporkan bahwa mereka telah mengidentifikasi mikroba patogen lambung yang berhubungan dengan inflamasi yang persisten (*A. lwoffii*, *S. anginosus* dan *Ralstonia*) dan atrofi gaster / IM (*Granulicatella*, *Actinomyces*, *Rothia*, *Peptostreptococcus*, *Streptococcus*, *Abiotrophia* dan *Parvimonas*) pada pasien 1 tahun setelah eradikasi *H. pylori*, yang sebagian besar merupakan mikrobiota oral dan membentuk cluster dalam ekologi mikrobiota tanpa adanya *H. pylori*. Ada kemungkinan bahwa, sementara *H. pylori* memulai proses inflamasi di lambung, mikrobiota lambung lainnya dengan potensi pro inflamasi memainkan peran penting dalam mempertahankan terjadinya inflamasi dan perubahan displastik yang mengarah ke perkembangan GC. Hilangnya sel parietal yang mensekresi asam yang diinduksi oleh infeksi *H. pylori* kronis pada epitel lambung dapat menyebabkan lingkungan yang menguntungkan untuk kolonisasi oleh mikrobiota non-*H. pylori* untuk menginduksi proses pro-karsinogenik yang lebih lanjut.²²



Gambar 1. Perubahan utama dalam mikrobiota lambung selama karsinogenesis disesuaikan dengan kaskade Correa. Di bagian bawah, cascade Correa. Di atas, perubahan lingkungan mikro dan mikrobiota secara umum disebutkan, mungkin terkait dengan tahapan kaskade²¹

Beberapa penelitian sebelumnya telah memperlihatkan bahwa bakteri non-*Helicobacter* yang berkoloni dapat menyebabkan AG dan keadaan hipoklorhida, serta juga menyebabkan peningkatan konversi nitrat menjadi senyawa yang bersifat karsinogenik. Ketika keseimbangan mikrobiota terganggu, maka dapat mengubah proliferasi dan kematian sel host, memanipulasi sistem kekebalan tubuh, dan mempengaruhi metabolisme host, sehingga menimbulkan karsinoma.^{8,21}



Gambar 2. Skema perubahan mikrobiota lambung di berbagai tahap karsinogenesis lambung. *H. pylori* dapat memicu inisiasi GC, sedangkan non-*H. pylori* mikroorganisme, terutama patogen oportunistik oral atau usus, juga terlibat dalam perkembangan GC. Mikrobiota ini dan metabolitnya meningkatkan karsinogenesis lambung dengan menginduksi respon inflamasi persisten dan lingkungan mikro yang immunosupresif.¹⁵

SG, superficial gastritis; *AG*, atrophic gastritis; *IM*, intestinal metaplasia; *GC*, gastric cancer; *DC*, dendritic cell; *Treg*, regulatory T cell; *pDC*, plasmacytoid dendritic cell; *Foxp3*, forkhead box P3; *BDCA2*, blood DC antigen 2; *TME*, tumor-associated microenvironment.

2.5 Gastritis

Gastritis didefinisikan sebagai suatu proses inflamasi pada mukosa lambung yang didasarkan pada gambaran histologi, gastritis terkait dengan keluhan gangguan pada saluran pencernaan bagian atas seperti nyeri pada epigastrium, rasa panas atau terbakar pada epigastrium, rasa kenyang setelah makan cepat kenyang atau yang disebutkan juga sebagai dispepsia fungsional tanpa adanya gangguan organik.⁵ Evaluasi gastritis secara histologi tidak hanya melihat sel-sel inflamasi pada jaringan biopsi lambung, tetapi juga

histologi melihat inflamasi yang kronis pada lambung yang kemungkinan merupakan tempat yang ideal untuk perkembangan dan terjadi progresifitas dari lesi neoplastik lambung.²³

Klasifikasi gastritis saat ini didasarkan pada perjalanan penyakit (akut maupun kronis), histologi, distribusi anatomi, dan mekanisme patologi yang mendasari. Gastritis akut akan berkembang menjadi kronis, jika tidak diobati. *H. pylori* adalah penyebab paling umum dari gastritis di seluruh dunia selain juga faktor penyebab lain seperti diet, merokok, konsumsi alkohol.⁶ Pada inflamasi yang kronis dilambung, terdapat perbedaan antara gastritis non-atrofi dan gastritis atrofi (AG). Atrofi pada lambung didefinisikan secara histologi sebagai hilangnya kelenjar yang lambung normal dan digantikan dengan jaringan fibrosis lamina propia dan dengan struktur kelenjar metaplastik. Pada studi jangka panjang yang dilakukan di tempat yang berbeda populasi, secara konsisten mengkonfirmasi bahwa tingkat atrofi mukosa sejajar dengan risiko kanker lambung.²⁴ Gastritis atrofi kronis (CAG) adalah lesi yang umum ditemukan pada hasil biopsi di lambung dan dibagi menjadi bentuk ringan, sedang, dan berat secara klinis pemeriksaan patologi. Pengertian bentuk ringan adalah proporsi yang menurun kelenjar intrinsik kurang dari 1/3 dari kelenjar asli. Bentuk sedang berarti berkurang antara 1/3 dan 2/3. Bentuk yang berat berarti bahwa proporsi intrinsik kelenjar lebih dari 2/3.²⁵

Tahapan stadium histologi pada inflamasi lambung menggunakan sistim *Operative Link on Gastritis Assessment* (OLGA). Sistem OLGA menggunakan protokol pengambilan

sampel biopsi dan skala analog visual. Dalam sistem pementasan OLGA, atrofi gaster (AG) dianggap sebagai perwakilan lesi histologis dari perkembangan penyakit. Tahap gastritis dihasilkan dari kombinasi tingkat atrofi yang dicetak secara histologis dengan topografi atrofi diidentifikasi melalui pemetaan biopsi.²⁴

Penyebab lain gastritis meliputi :⁶

1. Gastritis autoimun terkait dengan faktor serum anti parietal dan anti intrinsik antibodi; ditandai dengan gastritis atrofi kronis yang terbatas pada korpus dan fundus lambung yang menyebabkan atrofi difus sel parietal.
2. Penyebab Gastritis termasuk organisme selain *H. pylori* seperti *Mycobacterium avium* intraseluler, Herpes simplex, dan Cytomegalovirus (CMV)
3. Gastritis yang disebabkan oleh refluks asam. Penyebab gastritis yang jarang termasuk gastritis kolagen, sarkoidosis, gastritis eosinofilik, dan gastritis limfositik.

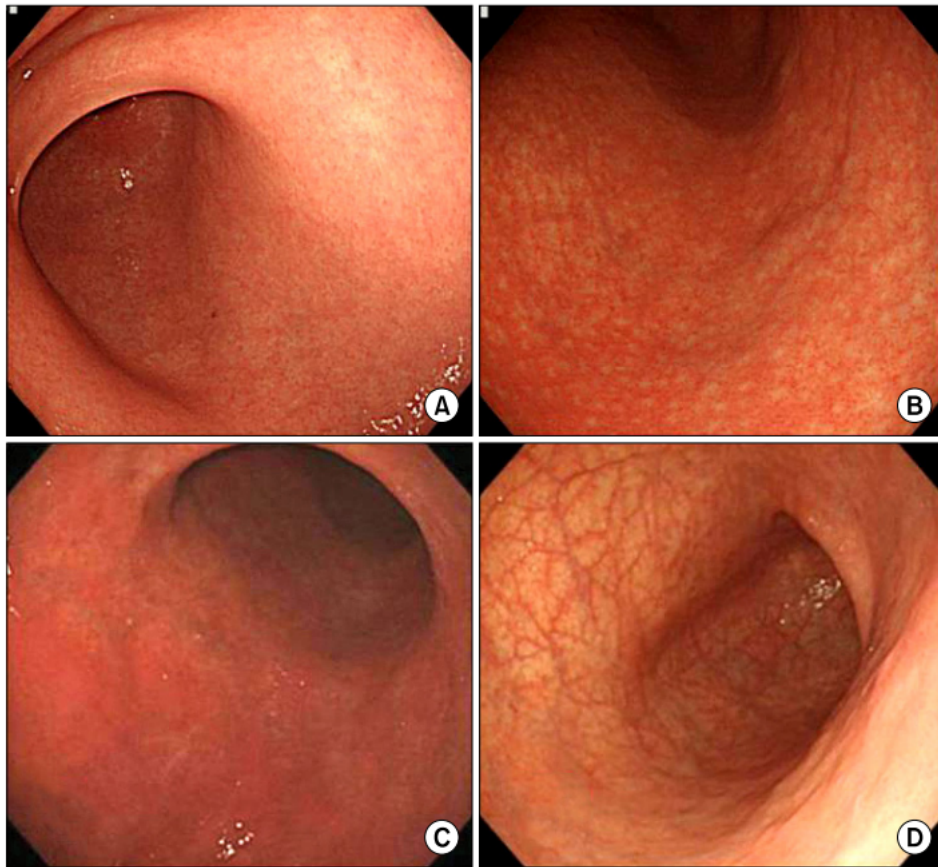
Klasifikasi lain yang seiring digunakan pada gastritis kronik adalah sistem sydney yang akan memberikan standarisasi gastritis pada tampilan mukosa. Berikut adalah parameter yang digunakan dalam sistem Sydney.

Tabel 1. Kalsifikasi Sydney²⁶

Gambaran	Definisi	Grade			
		<u>0</u>	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>
Kronik Inflamasi	Kepadatan limfosit dan sel plasma di lamina propria	2-5 limfosit, plasma dan makrofag	5-10 ×40	cells 11-20 ×40	>21 cells ×40
Infiltrasi Neutrofil	Infiltrat neutrofil dari lamina propria atau epitel permukaan	Tidak ada	<1/3 dari infiltrasi permukaan	<1/3 – 2/3 dari infiltrasi permukaan	> 2/3 dari infiltrasi permukaan
Atrofi Glandular	Loss of specialized glands	Tidak ada	Ringan	Sedang	Berat
Metaplasia intertitial	Metaplasia intestinal pada epitelium	Tidak ada	<1/3 dari infiltrasi permukaan	<1/3 – 2/3 keterlibatan mukosa	2/3 keterlibatan mukosa
H. pylori	Kepadatan H. pylori di atas epitel	Tidak ada	1/3 organisme	Lapisan bakteri	Kelompok bakteri

Pada tahun 2019 penelitian Han dkk mendapatkan hubungan yang berbeda dari mikrobiota lambung dan duodenum dengan histologi gastritis, endoskopi dan gejala. Gambaran histologi gastritis dikaitkan dengan kelimpahan relatif H. pylori, V.paradoxus, dan P.gingivalis. H. pylori adalah satu-satunya patogen yang terkait dengan gastritis endoskopik, yang memerlukan pengawasan terkait perkembangan kanker lambung.²⁷ Dalam penelitian Feyisa dan Woldemmanual tahun 2021 terkait kunjungan dan faktor risiko ke rumah sakit karena gastritis menunjukkan bahwa pada laki-laki, usia muda, dan menunda waktu makan berkontribusi terhadap gastritis akut. Makanan dibumbui dan

kurangnya latihan fisik secara teratur berkontribusi terhadap gastritis kronis. Lebih jauh lagi, tekanan sosial, penggunaan obat-obatan dan keterlibatan dalam penggunaan zat berkontribusi pada gastritis kronis. Disarankan juga istirahat yang cukup serta pengelolaan stress bagi wanita.²⁸



Gambar 3 : Tingkat perubahan gastritis pada temuan endoskopi. (A) Tidak ada atrofi (tingkat 0). Tidak ada perubahan atrofi pada temuan endoskopi. (B) Ringan atrofi ringan (tingkat 1). Perubahan atrofi yang tidak merata terlihat tanpa pembuluh darah yang transparan. (C) Atrofi sedang (tingkat 2). Pembuluh darah transparan terlihat pada antrum. (D) Atrofi parah (tingkat 3). Pembuluh darah transparan terlihat di seluruh antrum dan korpus.²⁹

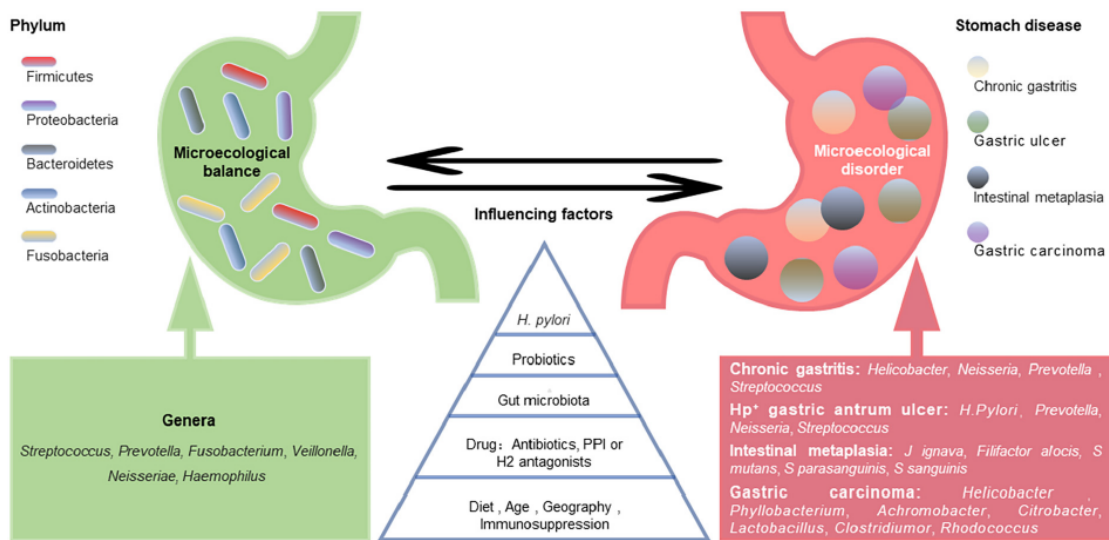
2.6 Hubungan Antara Biodiversitas mikrobiota Dengan Gastritis

Komposisi dan fungsi mikrobiota lambung yang berubah dianggap sebagai gangguan ekologi lambung yang dapat diinduksi oleh berbagai faktor. Gangguan mikroekologi lambung dapat menyebabkan penurunan dari pertahanan lambung, menurunkan jumlah bakteri yang dominan, meningkatkan mikroorganisme patogen dapat menyebabkan gangguan pada lambung. *Helicobacter pylori* diketahui berberapan penting dalam ketidakseimbangan mikrobium pada lambung dan memicu terjadinya penyakit gastrointestinal seperti gastritis.³⁰

Gastritis atrofi ditandai dengan hilangnya kelenjar mukosa lambung dan digantikan oleh jaringan ikat dan/atau epitel (intestinal metaplasia). *Helicobacter pylori* dalam mukosa lambung terkait dengan berbagai penyakit gastrointestinal, termasuk tukak lambung, adenokarsinoma lambung non-kardiak, dan limfoma.³⁰ Sebelumnya penelitian telah menunjukkan bahwa gastritis atrofi adalah sangat penyakit pra-kanker yang penting dan diagnosis dini secara signifikan dapat mengurangi angka kematian.³¹

Respon imun yang diinduksi oleh *H. pylori* merupakan faktor penting yang menyebabkan kerusakan mukosa lambung. Selama infeksi *H. pylori* terjadi pelepasan lipopolisakarida dan protein pada permukaan sel yang merangsang promonosit dan makrofag untuk menghasilkan faktor proinflamasi seperti IL-1b, IL-8 dan *Reactive Oxygen Species* (ROS). Selain itu, *H. pylori* sendiri dapat berinteraksi dengan sel epitel untuk

menghasilkan IL-8. Pelepasan mediator inflamasi ini dapat menginduksi ekspresi CD11b/CD18 pada leukosit dan molekul adhesi antar sel-1 pada sel endotel, yang menyebabkan migrasi leukosit ke tempat inflamasi dan pada akhirnya menyebabkan gastritis atrofi.³²



Gambar 4. Ketidakseimbangan mikroekologi lambung dan penyakit lambung. Terlepas dari perbedaan di antara individu, terdapat lima filum bakteri dominan dalam lambung yang sehat dan genus bakteri dominan (warna hijau). Mikrobiota lambung secara dinamis seimbang dan dipengaruhi oleh banyak faktor, seperti infeksi *Helicobacter pylori*, probiotik, mikrobiota usus, obat-obatan, pola makan, dan usia. Meskipun hubungan sebab akibat di antara mereka tidak jelas, ketidakseimbangan mikroekologi lambung dikaitkan dengan berbagai penyakit lambung (merah), dan beberapa gangguan yang berhubungan dengan mikroorganisme gangguan yang berhubungan dengan mikroorganisme terdaftar.³³