



Certificate

This is to certify that
dr. Rahmawati Minhajat, Ph.D., SpPD-KHOM

Successfully participated

As

S P E A K E R

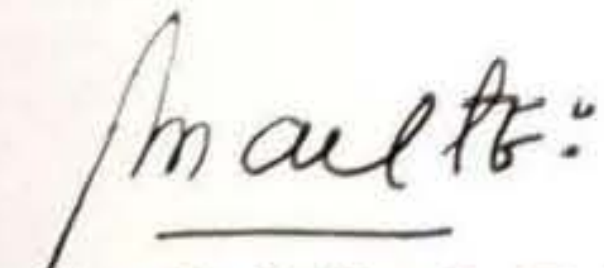
At

**The 2nd MAKASSAR ALLERGY IMMUNOLOGY NETWORK (MARINE)
SYMPOSIUM**

Thema :

**Microbiome and Immunity :
Potential Impact on Health and Diseases**

27th - 28th April 2018
Grand Clarion Hotel Makassar, Indonesia


Dr. dr. Masyita Gaffar, Sp.THT-KL(K)
Chairperson


Sitti Wahyuni, MD, PhD
Chairman of South Sulawesi PERALMUNI

SKP IDI No. 036/ IDI WIL/ SS/ IV/ 2018/CPD
Participant 8 SKP; Speaker 8 SKP; Moderator : 2 SKP; Organizer 1 SKP

Microbiome and Immunity : Potential Impact in Health and Disease



Indonesian Society of Allergy Immunology
(Perhimpunan Alergi Immunologi Indonesia- PERALMUNI)



PROCEEDING BOOK

MARINE 2018

The 2nd MAKASSAR ALLERGY IMMUNOLOGY NETWORK (MARINE)
SYMPOSIUM and WORKSHOP

Theme
Microbiome and Immunity:
Potential Impact on Health and Diseases

Editor:

SITTI WAHYUNI
MASYITA GAFFAR

27-28 April 2018
Grand Clarion Hotel
Jalan AP. Pettarani no 3, Makassar 90223, Indonesia

Indonesian Doctor Association- IDI Credit:
Symposium: No.036/ IDI WIL/ SS/ IV/ 2018/CPD: Participant 8 SKP; Speaker 4 SKP; Organizer 1 SKP
Workshop: No.037/ IDI WIL/ SS/ IV/ 2018/CPD: Participant 4 SKP; Trainer 2 SKP; Organizer 1 SKP

 **UPT Unhas Press**



Indonesian Society of Allergy Immunology
(Perhimpunan Alergi Immunologi
Indonesia- PERALMUNI)



The 2nd MAKASSAR ALLERGY IMMUNOLOGY NETWORK
(MARINE)
SYMPOSIUM and WORKSHOP

Theme
Microbiome and Immunity:
Potential Impact on Health and Diseases

PROCEEDING BOOK

Editor:

SITTI WAHYUNI
MASYITA GAFFAR

27-28 April 2018
Grand Clarion Hotel
Jalan AP. Pettarani no 3, Makassar 90223, Indonesia

Indonesian Doctor Association- IDI Credit:

Symposium: No.036/ IDI WIL/ SS/ IV/ 2018/CPD: Participant 8 SKP; Speaker 4 SKP; Organizer 1 SKP
Workshop: No.037/ IDI WIL/ SS/ IV/ 2018/CPD: Participant 4 SKP; Trainer 2 SKP; Organizer 1 SKP

Penerbit:


UPT Unhas Press

PROCEEDING BOOK

Microbiome and Immunity: Potential Impact on Health and Diseases

Editor :

- dr. Siti Wahyuni, PhD DR.
- dr. MasyitaGaffar, Sp.THT-KL

Reviewer:

- dr. Siti Wahyuni, PhD DR.
- dr. MasyitaGaffar, Sp.THT-KL

ISBN : 978-979-530-187-5

Layout :

Nurul Ilmi Tadjuddin dan Idil Fitri

Cover Design :

Basuki Hariyanto

Publisher :

UPT. Unhas Press

Address:

Kampus Unhas Tamalanrea, Jl. Perintis Kemerdekaan Km. 10

Email : unhaspress@gmail.com

 085353555569

Copyright © Medical Departement of Hasanuddin University

All rights reserved. No Part of this publication may be reproduced, distributed, or transmitted, in any form or by any means without the prior written permission of the publisher

Organizing Committee

Microbiome and Immunity: Potential Impact on Health and Diseases

Advisory board

Prof. dr. Syarifuddin Wahid, Ph.D, Sp.F, Sp.PA(K)
Prof. Dr. dr. Syakib Bakri, Sp.PD, KGH
Prof. dr. Budu, M.MedEd, Ph.D, Sp.M(K)
Prof. dr. Muh. Nasrum Massi, Ph.D

Chair person

DR.dr. Masyita Gaffar, Sp.THT.KL

Secretary

dr. Firdaus, Ph.D
dr. Azmi Mir'ah, Sp.THTKL(K)

Treasurer

dr. Rini Rahmawarni Bachtiar, Sp.PD,KGEH, MARS
Dr. dr.Femi Syahriani, Sp.PD,KR

Scientific organizer

dr. Sitti Wahyuni Muhadi., PhD
dr. Upik Miskad, Sp,PA,Ph.D (Poster) - Dr. dr. Bob Wahyudin, Sp.A(K), CIMI
Dr. dr. Siti Maisuri Tadjuddin Chalid, Sp.OG (K) - Dr. Suriani, Sp.PD

Fund & exhibition

Dr.dr. Muh. Ilyas, Sp.PD,Sp.P
dr. Aminuddin Azis, Sp.THT-KL(K), MARS - Dr. dr. Farida Tabri, Sp.KK
Dr. dr. Aidah Juliaty A. Baso, Sp.A (K)

Design & documentation

dr. Khaeruddin Sp.THTKL
dr. Ahmad Ashraf, Sp.M - dr. Munawir,MKes - Tenri Aru, SH

Publication & registration

Dr.dr. M. Harun Iskandar, Sp.PD-KP, Sp.P(K)
Dr. dr.Batari Todja,Sp.M (K) - dr. Amira Trini Raihanah., Sp.
THT-KL- Bahrani, S.Si- A. Fidyah Septiani, T., SKM – Prodia

Accommodation

dr. Aryanti R Bamahry, M.Kes,Sp.GK - Dr. dr. Faridha Ilyas, Sp.KK (K)
dr. Sri Wartati, Sp.THT.KL

Session organizer

Opening: Dr. dr. Saidah Syamsuddin, Sp.KJ
Dr. dr. M. Amsyar Akil, Sp.THT.KL (K).FICS
Workshop: dr. Rahmawati Minhajat, Ph.D, SpPD-KHOM
Dr. Agussalim Bukhari,MMed, Ph.D,Sp.GK(K)
Symposium: dr. Endi Adnan,SpPD,Ph.D
Dr. dr. Irawati Jaharuddin, Sp.P(K),FISR

CONTENT

Page

| | |
|------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Organizer Committee | iii |
| Preface | vi |
| Schedule | vii |
| Microbiota and Helminth in the Gut (Sitti Wahyuni) | 2 |
| Hepatitis due to Non Alcoholic Fatty Liver Disease and Microbiome (Nu'man Daud) | 12 |
| Tuberculosis and Microbiome (Gatot Soegiarto) | 14 |
| The Effect of Microbiome in Vaccination (Iris Rengganis) | 25 |
| The Leiden Centre of Microbiota Analysis and Therapeutic (E.J. Kuijper) | 27 |
| Epidemiology and Burden of Asthma: An overview (Harun Iskandar) | 29 |
| Drug Eruption Morbilliforms – Epidermal Toxic Necrolysis (Faridha Ilyas) | 32 |
| Hypersensitivity Test for Drug Allergy (Suriani Alimuddin) | 41 |
| Desensitization for Anti Tuberculosis Drugs (Irawaty Djaharuddin) | 43 |
| Identifikasi Dini Sepsis (Faisal Muchtar) | 48 |
| Surviving Sepsis 2016 Guidelines (Haizah Nurdin) | 50 |
| Patophysiology of Sepsis (Satriawan Abadi) | 53 |
| Specimen Collection in Microbiome Study (Firdaus Hamid) | 55 |
| Omics of the Intestinal Tract (E.J. Kuijper) | 56 |

| | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| Evaluating the Complex Communities and Relationship of Core Microbiota and their Host: Lesson Learned from Coastal and Marine Ecosystem (Jamaluddin Jompa) | 58 |
| Microbiome, Obesity and Metabolic Syndrome (Agussalim Bukhari) | 60 |
| The Role of Breastfeeding on Gut Microbiome Development (Andi Dwi Bahagia Febriani) | 70 |
| Interrelationship of Herbal Therapy and Microbiome (Eulis A. Datau) | 75 |
| Microbiome and Chronic Obstructive Pulmonary Diseases (Muh Ilyas) | 84 |
| Corticosteroid Treatment Strategy for Immune Diseases (Suriani Alimuddin) | 90 |
| The Effect of Sinonasal Microbiome therapy in Chronic Rhinosinusitis (Aminuddin Azis) | 92 |
| Sponsored Topic by Glaxo Smith Kline: Allergic Rhinitis Therapy with Fluticasone Furoat (Sri Wartati) | 99 |
| The Gut Microbiome in Inflammatory Bowel Disease (A.M.Luthfi Parewangi) | 101 |
| The effect of Long Term Proton Pump Inhibitor Treatment on Microbiome: Lesson Learn from Laringofaringeal Reflux (Amsyar Akil) | 111 |
| The Role of Intestinal Microbiome on Colorectal Cancer (Rahmawati Minhajat) | 113 |
| Chronic Otitis Media and Microbiome (Masita Gaffar) | 121 |
| Microbiome in Obstetrics (Maisuri T. Chalid) | 126 |
| Influence of Gut Microbiota on Attention Deficit Hyperactivity Disorders (Ema Alasiry) | 131 |
| Vaginal Microbiota and Preterm Birth (Deviana Soraya Riu) | 139 |
| Effect of Synbiotic Supplementation on Immune Response and Gut Permeability among Patients with Systemic Lupus Erythematosus (Alvina Widhani, et al.) | 146 |

PREFACE

All mammals are inhabited by communities of microorganisms essential to the normal form and function of the host. In terms of cellular composition, genetic diversity, and metabolic capacity, the host animal should be regarded as a multispecies hybrid organism composed of host and microbial cells operating in dynamic and symbiotic equilibrium. The diverse consortium of bacteria, archaea, fungi, protozoa, viruses, and their collective genome found on and within the body comprises the microbiome. The microbiome makes vital contributions to energy homeostasis, metabolism, gut epithelial health, immunologic activity, and neurodevelopment the microbiome is dynamic and subject to important changes during the life of the host in response to a variety of factors including diet, environment, medical interventions, and disease states.

Makassar Allergy Immunology Network (MARINE) Symposium and Workshop is an event held once a year by the South Sulawesi Society of Allergy Immunology (Perhimpunan Allergy Immunology Indonesia-PERALMUNI). The activity aims to expand the knowledge and insights of the members and those who are interested to the latest information regarding allergy and immunology, and provides space to scientist, academic staff and student to present their work.

In this symposium and workshop, at the plenary session, Prof. Syarifuddin Wahid, immunologist and senior lecturer from Hasanuddin University introduces us about the development of the mikrobiome since the beginning of life. Subsequently, Prof. Ed. J. Kuijper from Leiden University shares his experience in using healthy human mikrobiota as therapy for inflammatory disease. The organizer also proudly involves immunologist and academician from various institutions in Indonesia and from Hasanuddin University to share his/ her experts. The link between microbiome with helminthiasis, hepatitis, tuberculosis, vaccination, diet, drug, herbal, breast feeding, inflammatory bowel disease, long term of pump inhibitory treatment, colorectal cancer, otitis media, obstetric, attention deficit hyperactivity disorders, preterm birth are discussed in symposium sessions, There is one session that provide information about on how to investigate microbiome and immune disease and one session discuss about immune disease in tractus respiratory only. To update the skill on patient managements, there are three workshops organized, namely, management of sepsis, management of drug eruption and management of asthma are held.

To comply the needs of the participants and as a tribute to speakers, we compile this proceeding book containing speakers curriculum vitae and abstract or full text of his/ her talk.

Sitti Wahyuni
(Scientific organizer)

SCHEDULE

| Day 1, Friday 27 April 2018 | | | |
|--------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| Time | Session | Title | Speaker/ PIC |
| 08.00 | Microbiome in Infection and Vaccination | Microbiota and Helminth in the Gut | dr.Sitti Wahyuni, PhD |
| 08.20 | | Hepatitis due to Non Alcoholic Fatty Liver Disease and Microbiome | Dr.dr.Nu'man, SpPD-KGEH |
| 08.40 | | Tuberculosis and Microbiome | Dr.dr.Gatot Soegiarto, SpPD-KAI |
| 09.00 | | The Effect of Microbiome in Polio Vaccination | Dr.dr.Iris Rengganis, SpPD-KAI |
| 09.20 | | Discussion | Moderator: dr.Sitti Wahyuni, PhD |
| 09.40 | Opening | Indonesia Raya | Prodia |
| 09.45 | | Greeting speech from Chairman | Dr.dr.Masita Gaffar, SpTHT-KL (K) |
| 09.50 | | Greeting speech from Peralumni South Sulawesi | dr.Sitti Wahyuni, PhD |
| 09.55 | | Greeting speech from Dean of Medical Faculty, Hasanuddin University | Prof.dr.Budu, PhD, SpM(K), M.Med.Edu |
| 10.00 | | Greeting speech from Peralumni Indonesia | Dr.dr.Iris Rengganis, SpPD-KAI |
| 10.05 | Photo Session, Coffee break and Exhibition | | |
| 10.30 | Plenary | Patterns of Early-Life Gut Microbial Colonization during Human Immune Development | Prof.dr.Syarifuddin Wahid, PhD, SpPA (K). SpF |
| 11.00 | | The Leiden Centre of Microbiota Analysis and Therapeutic | Prof. E.J. Kuijper (Leiden University) |
| 11.30 | Friday Pray & Lunch | | |
| 13.30 | Workshop: Management of Asthma | Epidemiology and Burden of Asthma: An Overview | Dr.dr.Harun Iskandar, SpP(K), SpPD-KP (Moderator) |
| | | Workshop: Management of Drug Eruptions | Sign and Clinical Management of Drug Allergy |
| | Hypersensitivity Test for Drug Allergy | | dr. Suriani Alimuddin, SpPD-KAI |
| | Desensitization for Anti Tuberculosis Drugs | | Dr.dr Irawaty Djaharuddin, SpP(K) |
| | Workshop: Management of Sepsis | Early Recognition of Sepsis | dr.M.Faisal M, SpAn-KIC |
| | | Surviving Sepsis Campaign 2016: The Guidelines | dr.Haizah Nurdin, Sp.An-KIC |
| Pathophysiology of Sepsis and Septic Shock | | dr.Satriawan Abadi SpPD-KIC (Moderator) | |
| 19.00 | Welcome dinner for speakers and Peralumni Makassar in Sunachi Restaurant Clarion Hotel | | |

Day 2, Saturday 28 April 2018

| Time | Session | Title | Speaker/ PIC |
|-------|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| 08.00 | Methodology to investigate | Specimen Collection in Microbiome Study | dr.Firdaus Hamid, PhD |
| 08.20 | | Omics of the Intestinal Tract | Prof. E.J. Kuijper |
| 08.40 | Microbiome and Immune Diseases | Evaluating the Complex Communities and Relationships of Core Microbiota and their Hosts in: Lesson Learned from Coastal and Marine Ecosystems | Prof. Jamaluddin Jompa, PhD |
| 09.00 | | Discussion | Moderator: dr.Firdaus Hamid, PhD |
| 09.20 | Coffee break & Laptop Presentation | | |
| 10.00 | Microbiome: Diet, Drug and Herbal | Microbiome, Obesity and Metabolic Syndrome | Dr. Agussalim Bukhari, M.Med, PhD, SpGK(K) |
| 10.20 | | The Role of Breastfeeding on Microbiome Development | dr. Andi Dwi Bahagia Febriani, PhD, SpA(K) |
| 10.40 | | Interrelationship of Herbal Therapy and Microbiome | Prof. dr. Eulis A. Datau, SpPD-KAI |
| 11.00 | | Discussion | Moderator: Dr. Agussalim Bukhari, M.Med, PhD, SpGK(K) |
| 11.20 | Immune Diseases in Tract. Respiratory | Microbiome and Chronic Obstructive Pulmonary Diseases | dr. Muh Ilyas, SpPD, SpParu(K) |
| 11.40 | | Cortikosteroid Treatment Strategy for Immune Diseases | dr. Suriani, SpPD-KAI |
| 12.00 | | The Effect of Sinonasal Microbiome therapy in Chronic Rhinosinusitis | dr. Aminuddin Azis, SpTHT-KL (K) |
| 12.20 | | Discussion | Moderator: dr. Muh Ilyas, Sp.PD, Sp Paru(K) |
| 12.30 | Sponsored Topic by Glaxo Smith Kline | Allergic Rhinitis Therapy With Fluticasone Furoate (Avamys) | dr. Sri Wartati, SpTHT-KL |
| 12.40 | Lunch break | | |
| 13.40 | Microbiome and Diseases | The Gut Microbiome in Inflammatory Bowel Disease | Dr. dr. A.M. Luthfi Parewangi, SpPD-KGEH |
| 14.00 | | The effect of Long Term Proton Pump Inhibitor Treatment on Microbiome: Lesson Learn from Laringofaringeal reflux | Dr. dr. Amsyar Akil, SpTHT-KL |
| 14.20 | | The Role of Intestinal Microbiome on Colorectal Cancer | dr. Rahmawati Minhajat, PhD, SpPD (K) |
| 14.40 | | Chronic Otitis Media and Microbiome | Dr. dr. Masita Gaffar, SpTHT-KL (K) |
| 15.00 | | Discussion | Moderator: Dr. dr. Masita Gaffar, SpTHT-KL (K) |
| 15.20 | Coffee break | | |
| 15.40 | Microbiome in Mother and Child | Microbiome in Obstetrics | Dr. dr. Maisuri T. Chalid, SpOG(K) |
| 16:00 | | Influence of Gut Microbiota on Attention Deficit Hyperactivity Disorders (ADHD) | Dr. dr. Ema Alasiry, SpA(K) |
| 16.20 | | Vaginal Microbiota and Preterm Birth | Dr. dr. Deviana Soraya Riu, SpOG(K) |
| 16:40 | | Discussion | Moderator: Dr. dr. Maisuri T. Chalid, SpOG(K) |
| 17.00 | Closing remark and door prize | | Dr. dr. Masita Gaffar, SpTHT-KL (K) |

dr.Rahmawati Minhajat, PhD, SpPD-KHOM, FINASIM



Education and Training

- 1995 : MD, Faculty of Medicine, Hasanuddin University
- 2007 : Doctoral, Department of Pathology and Biodefence, Faculty of Medicine, Saga University, Japan
- 2012 : SpPD, Internal Medicine Department, Faculty of Medicine, Hasanuddin University
- 2017 : Consultant of Hematology and Medical Oncology, Division of Hematology and Medical Oncology, Internal Medicine Department, Faculty of Medicine, Hasanuddin University

Occupation

- Lecturer Staff in Internal Medicine Department, Division of Hematology and Medical Oncology, Medical Faculty Hasanuddin University, Makassar, Indonesia.
- Physician (Internist and Consultant of Hematology Medical Oncology) in Hasanuddin University Hospital Makassar, Dr. Wahidin Sudirohusodo Hospital Makassar and Hermina Hospital Makassar.
- Acting Head of Immunology Division, Internal Medicine Department, Medical Faculty Hasanuddin University, Makassar, Indonesia.
- Head of Histology Department, Medical Faculty Hasanuddin University, Makassar, Indonesia.

THE ROLE OF INTESTINAL MICROBIOME ON COLORECTAL CANCER

^{1,2}Rahmawati Minhajat

¹Department of Histology, ²Division of Hematology and Medical Oncology
Department of Internal Medicine Medical Faculty Hasanuddin University

ABSTRACT

Colorectal cancer (CRC) is the development of cancer from the part of large intestine. It is due to the abnormal growth of cells that have the ability to invade or spread to other parts of the body. Cancer incidence in the large intestine is also known to be approximately 12-fold higher than that of the small intestine which has been attributed to several magnitude greater bacterial density in the large intestine ($\sim 10^{12}$ cells/ml) compared with that in the small intestine ($\sim 10^2$ cells/ml).

Although genes contribute to colorectal cancer (CRC), the gut microbiota are an important player. The general mechanisms for bacteria associated (or induced) tumorigenesis are through enhancing toxic bacterial products, decreasing beneficial bacterial metabolites, disrupted tissue barriers. Abnormal immunity, chronic inflammation, and hyperproliferation also contribute to the progression of cancer. Microbial pathogens and intestinal inflammation can compromise intestinal barrier function and result in increased gut permeability, translocation of various microbial substances, and immune activation. Dysbiosis further enhances barrier failure and inflammation. The host factor, such as genetic defect, could enhance the dysbiosis along with the environment trigger and change of dietary. The classical pathways activated by the dysbiosis and bacterial infiltration are via the Toll-like receptors (TLR) and NOD-like receptors.

Based on current understandings of the roles of microbiota in gastrointestinal cancer, targeting the gut microbiota is a promising avenue in order to prevent cancer or at least stop the increase of cancerous cells.

PENDAHULUAN

Kanker kolorektal (KKR) adalah penyakit keganasan usus besar yang disebabkan oleh adanya pertumbuhan sel yang tidak terkontrol, kondisi ini disebabkan oleh akumulasi dari instabilitas genetik dan epigenetik yang dipengaruhi oleh berbagai faktor termasuk faktor genetik, epigenetik, inflamasi kronik, diet dan gaya hidup sehingga terjadi perubahan sel epitel kolon normal menjadi sel karsinoma.¹

Berdasarkan data *World Health Organization* (WHO) 2012, KKR menempati urutan ketiga kanker terbanyak pada laki-laki (746.000 kasus, 10.0% dari total) dan urutan kedua pada wanita (614.000 kasus, 9.2% dari total) di seluruh dunia. Hampir 55% terjadi di negara maju, namun sekitar 52% angka kematian terjadi di negara yang kurang berkembang. Ada variasi geografis yang luas insidens di seluruh dunia dan pola geografis yang sangat mirip pada pria dan wanita. Diduga akan terjadi permasalahan global dimanadiperkirakan KKR meningkat sebesar 60% atau menjadi lebih dari 2,2 juta kasus baru dan 1,1 juta kematian pada tahun 2030.²

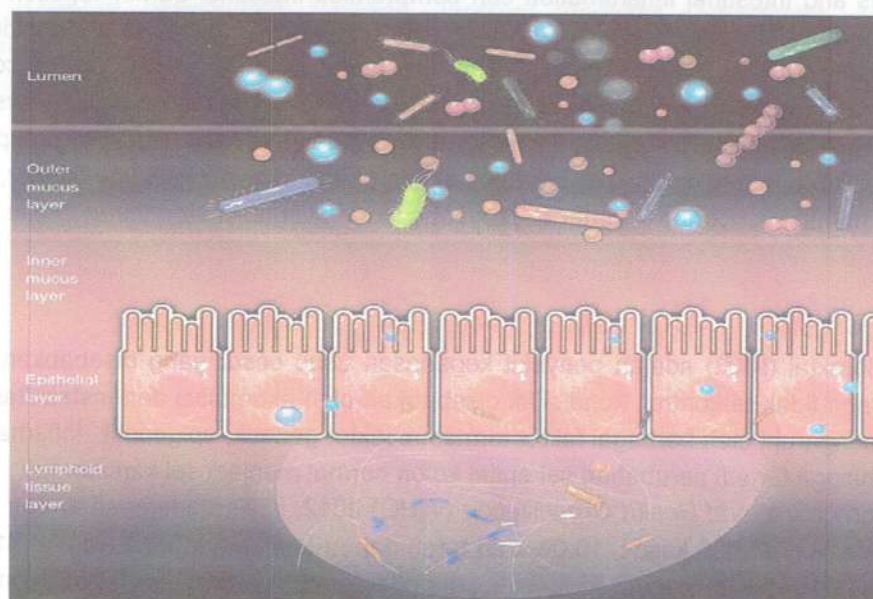
Meskipun gen berkontribusi pada kanker kolorektal, mikrobiota usus juga berperan penting. Banyak bukti dilaporkan bahwa infeksi kronis dan inflamasi selanjutnya akan berkontribusi pada inisiasi tumor dan perkembangan tumor. Berbagai spesies bakteri dan mekanisme virulensi yang mempromosikan terjadinya tumor telah banyak diteliti. Penelitian mikrobiota usus yang banyak dilakukan saat ini yaitu untuk memahami komposisi dan kemampuan fungsional mikrobiota usus serta perannya pada terjadinya kanker kolorektal.³

Flora bakteri komensal di saluran gastrointestinal (GI) berbeda berdasarkan lokalisasi anatomis, baik secara longitudinal maupun *cross-sectional*. Kepadatan bakteri komensal di usus halus sekitar $\sim 10^2$ sel per ml sedangkan di usus besar sekitar $\sim 10^{12}$ sel per ml, hal ini dikaitkan kemungkinan adanya hubungan dengan tingginya insidens kanker kolorektal dibandingkan dengan insiden kanker usus halus, dimana diketahui insidens kanker kolorektal 12 kali lebih banyak dari pada insidens kanker usus halus. Komposisi mikrobiota komensal yang seimbang di dalam usus dapat membantu dalam perkembangan sistem kekebalan tubuh *host* dan mencegah kolonisasi patogen. Sebaliknya, ketidakseimbangan mikrobiota usus, terutama disregulasi bakteri usus akan berkontribusi pada terjadinya KKR melalui beberapa mekanisme, antara lain terjadinya inflamasi, gangguan modulasi sistem imun dan terbentuknya stres oksidatif.³ Pada pembahasan selanjutnya kami fokuskan pada peranan mikrobiota usus pada kanker kolorektal.

MIKROBIOTA USUS

Mikrobiota usus merupakan ekosistem kompleks yang berkembang seiring dengan perkembangan *host* dan tergantung pada lingkungan fisiologis *host*. Manusia telah berevolusi bersama dengan mikrobiota mereka selama ribuan tahun. Populasi bakteri usus stabil selama tahun-tahun pertama kehidupan dan masih tetap stabil sepanjang hidup pada mayoritas populasi. Jumlah spesies mikroba dalam usus manusia diperkirakan 1000-1150, dengan masing-masing individu menyimpan setidaknya 160 (Qin, Li et al 2010). Hal tersebut menunjukkan bahwa jumlah gen mikrobiota usus melebihi jumlah gen dalam genom manusia sebanyak 150 kali lipat.

Meskipun mikrobiota usus bukan hanya bakteri, tetapi secara tipikal mikrobiota pada usus manusia didominasi oleh bakteri sehingga banyak penelitian terkait mikrobiota usus yang dikaitkan dengan inflamasi dan KKR adalah penelitian mikrobiota bakteri usus. Secara anatomis, bakteri komensal pada usus dibagi atas empat populasi yaitu; (1) bakteri komensal pada lumen usus, (2) bakteri pada mukus, (3) bakteri pada epitelium dan (4) bakteri komensal pada jaringan limfoid usus (Gambar 1)



Gambar 1. Gut commensal bacteria are anatomically defined as four populations: luminal commensal bacteria, mucus-resident bacteria, epithelium-resident bacteria, and lymphoid tissue-resident commensal bacteria. Many species of bacteria are localized in the lumen and outer mucus layer, while the inner mucus layer is almost sterile. Few species of bacteria can move from the lumen and outer mucus to the intestinal epithelial cells (IECs) and lymphoid tissue. Zhao L. et al, J.ENG.2017

Mayoritas penelitian tentang peranan mikrobiota pada KKR berfokus pada mikrobiota komensal pada luminal usus. Dari penelitian *Arumugam et al*, yang menganalisa 39 orang sehat dari 6 negara, dilaporkan bahwa lebih dari 90% bakteri komensal luminal usus bagian bawah (usus besar) terdiri dari empat *phyla* utama, yaitu; *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, and *Proteobacteria*, dan *phyla* terbanyak adalah *Firmicutes* (39%), *Bacteroidetes* (25%), *Actinobacteria* (9%). Karena adanya variabilitas yang besar antar-individu terkait komposisi mikrobiota luminal usus, maka fungsi bakteri dominan, terutama ketika terintegrasi dengan seluruh komunitas mikroba, tetap belum tidak diketahui.

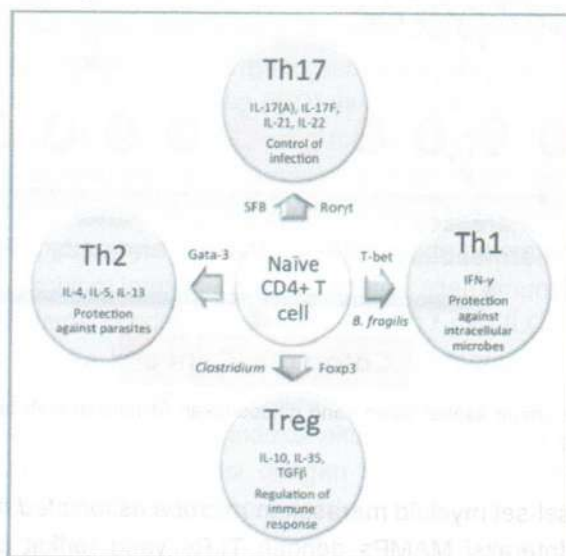
HOMEOSTASIS ANTARA SISTEM IMUN DAN MIKROBIOTA USUS

Beberapa penelitian telah membuktikan bahwa sinyal yang berasal dari mikrobiota usus sangat penting untuk perkembangan sistem imunitas tubuh, dimana mikrobiota berperan penting baik pada pembentukan imunitas non-spesifik (innate) maupun imunitas spesifik (adaptif). Percobaan dengan memanipulasi mikrobiota, baik dengan pengobatan antibiotik atau rekonstitusi mikrobiota, juga telah membuktikan peranan penting mikrobiota terhadap homeostasis imun. Satu catatan penting adalah mikrobiota usus tidak hanya berperan dalam regulasi system imunitas lokal di usus tetapi juga berperan penting pada respon imun sistemik.

Keterkaitan antara mikrobiota dengan imunitas non-spesifik dijelaskan bahwa *Antigen presenting cell* (APC) telah berevolusi bersama mikrobiota dimana karakteristik APC usus adalah mempunyai kemampuan melindungi tubuh dari infeksi disamping tetap mempertahankan toleransi imun terhadap mikrobiota usus. Sel dendritik (DC) *Peyer's patches* menghasilkan IL10 lebih tinggi dari pada DC yang ada pada limpa, begitupun dengan makrofag usus yang terletak di dekat mikrobiota usus,

Pada sel-sel tersebut berkembang fenotipe unik, yang disebut "*inflammation anergy*" merujuk pada profil noninflamasi makrofag usus ketika mereka terpapar rangsangan mikroba pada kondisi homeostatis. Sebagai contoh, makrofag usus tidak menghasilkan sitokin pro-inflamasi sebagai respons terhadap rangsangan mikroba seperti ligan Toll-like receptor (TLR).

Keterkaitan antara mikrobiota dengan imunitas spesifik dijelaskan bahwa mikrobiota usus memainkan peran penting dalam perkembangan sel T CD4+, baik di dalam maupun di luar usus. Pada gambar 2, terlihat bagaimana mikrobiota komensal menginduksi diferensiasi naïve CD4 limfosit T menjadi empat subtype yaitu Th1, Th2, Treg dan Th17



Gambar 2. Commensal bacteria induce CD4+T cell differentiation. Naïve CD4+T cells can differentiate into four major cell types: Th1, Th2, Tregs and Th17. The differentiation of each lineage requires the induction of a transcription factor that is unique to each lineage. Once differentiated, each lineage secretes a special (set of) cytokine, as shown in the figure. Th1 cells play an important role in eliminating intracellular pathogens while Th2 function to control parasitic infection. The primary role of Th17 is to control infection and Tregs is to regulate immune response. The type of bacteria species that has been shown

to induce a particular T cell differentiation pathway is indicated in the figure. (*Gut Microbes* 3:1, 4–14; 2012)

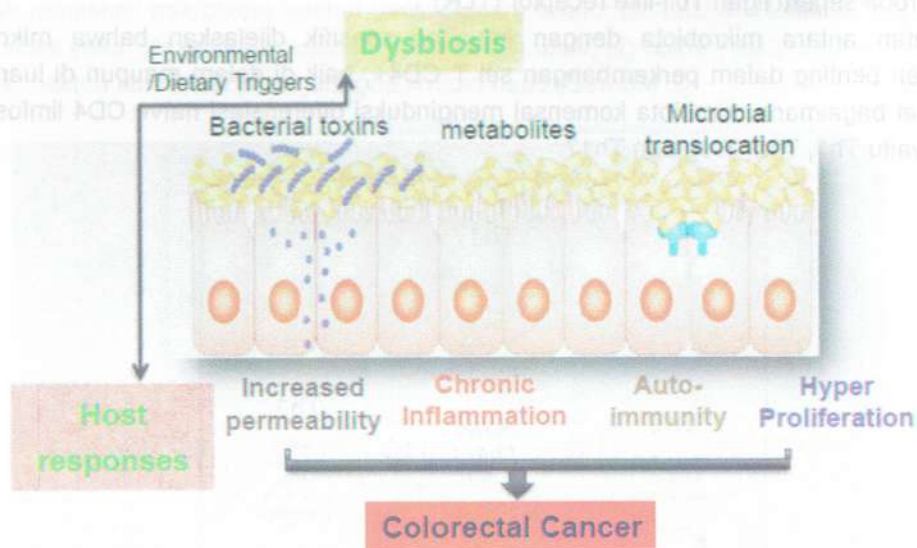
Mikrobiota komensal usus, sebagai ekosistem mutualistik, memainkan peran ganda dalam menjaga kesehatan dan juga dapat menginduksi penyakit. Homeostasis antara sistem imun host dan mikrobiota usus sangat penting untuk menjaga kesehatan usus, tetapi keseimbangan dinamis ini sangat rentan dalam kondisi tertentu, dan dapat menyebabkan terjadinya inflamasi dan dalam jangka waktu lebih lama dapat menyebabkan keganasan pada usus. Banyak mekanisme yang mendasari terjadinya gangguan hemostasis usus, termasuk infeksi bakteri patogen, disbiosis dan gangguan sistem kekebalan tubuh.

Bila terjadi tekanan dari luar; misalnya infeksi atau antibiotik maka dapat menyebabkan gangguan keseimbangan komunitas mikrobiota usus. Sedangkan tekanan yang berasal dari dalam; misalnya perubahan genetik yang terkait dengan gen imun non-spesifik maupun gen imun spesifik maka dapat terjadi gangguan pada regulasi mikrobiota usus. Kedua kondisi tersebut pada akhirnya dapat menyebabkan dysbiosis dan kondisi patologis, termasuk terjadinya inflamasi dan kanker kolorektal.

Dysbiosis mikrobiota usus terjadi pada banyak penyakit kronik yang diperantarai oleh imun, seperti penyakit radang usus (IBD) dan colitis yang dikaitkan dengan terjadinya KKR. Sebaliknya, respon imun yang tidak terkendali, dapat pula diinduksi oleh kondisi disbiosis, hal inilah menjadi dasar terjadinya IBD dan KKR.

PERANAN MIKROBIOTA USUS PADA TERJADINYA INFLAMASI DAN KANKER KOLOREKTAL

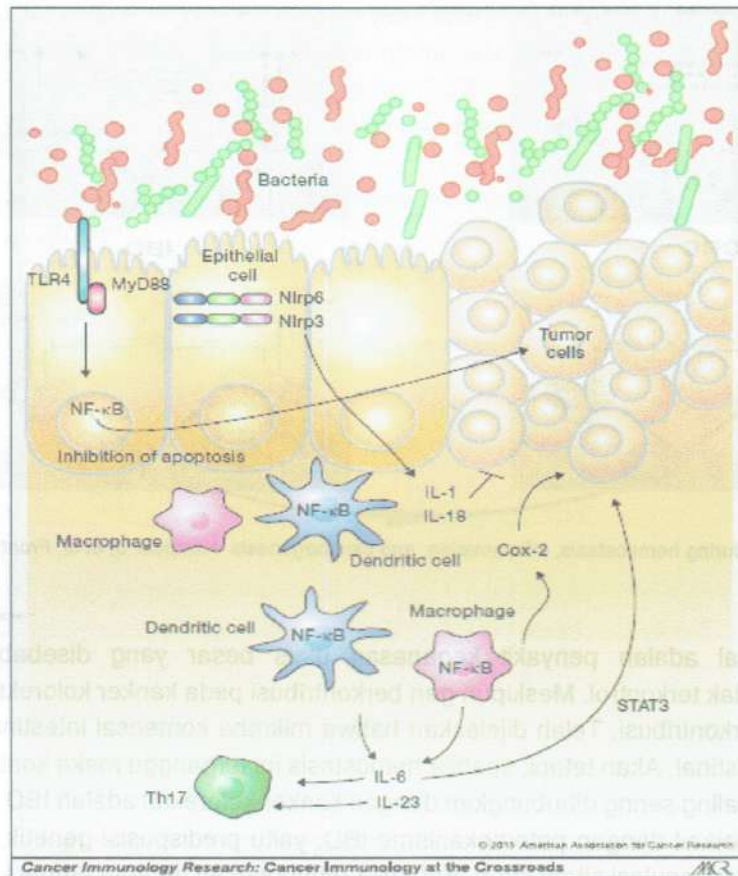
Mekanisme umum terjadinya gastrointestinal tumorigenesis yang dihubungkan (atau diinduksi) oleh bakteri yaitu melalui peningkatan produksi bakteri toksik, penurunan metabolit bakteri yang bermanfaat dan kerusakan barier jaringan. Imunitas abnormal, inflamasi kronik dan hiperproliferatif juga berkontribusi pada progresi kanker. Mikroba patogen dan inflamasi intestinal dapat merusak fungsi barier intestinal sehingga terjadi peningkatan permeabilitas usus, translokasi berbagai substansi mikroba dan aktivasi imun. Kondisi disbiosis selanjutnya meningkatkan kegagalan barier dan inflamasi. Faktor host, seperti kerusakan gen, faktor lingkungan dan perubahan diet dapat meningkatkan disbiosis. (Gambar 3)



Gambar 3. Model mekanisme umum kanker kolon yang dihubungkan (diinduksi) oleh bakteri. *J.Sun. Genes & Diseases* (2016) 3, 130e143

Sel-sel epitel usus dan sel-sel myeloid merasakan *microbe associated molecular patterns* (MAMP) melalui TLR dan NLR PRRs. Interaksi MAMPs dengan TLRs yang terikat pada permukaan sel akan menyebabkan aktivasi faktor transkripsi NF- κ B melalui molekul adaptor MyD88. Sinyal NF- κ B pada sel epitel mengubah ekspresi gen antiapoptotic termasuk Bcl2L1 dan Bcl2, hal ini berkontribusi pada transformasi sel epitel. Aktivasi NF- κ B pada sel-sel myeloid menyebabkan peningkatan kadar IL-6 dan IL-23, yang kemudian akan meningkatkan sel Th17 yang memainkan peran penting pada terjadinya kanker kolorektal terkait

kolitis. IL-6 dapat berkontribusi langsung terhadap perkembangan kanker kolorektal melalui aktivasi STAT3. PTGS2 (COX-2) adalah mediator inflamasi kunci pada kanker kolorektal. Nlrp3 dan Nlrp6, anggota NLR member sinyal mikroba dan non-mikroba dalam kompartemen sitosolik dan merupakan komponen dari inflammasomes, yang berfungsi dalam perlindungan terhadap terjadinya kanker kolorektal.

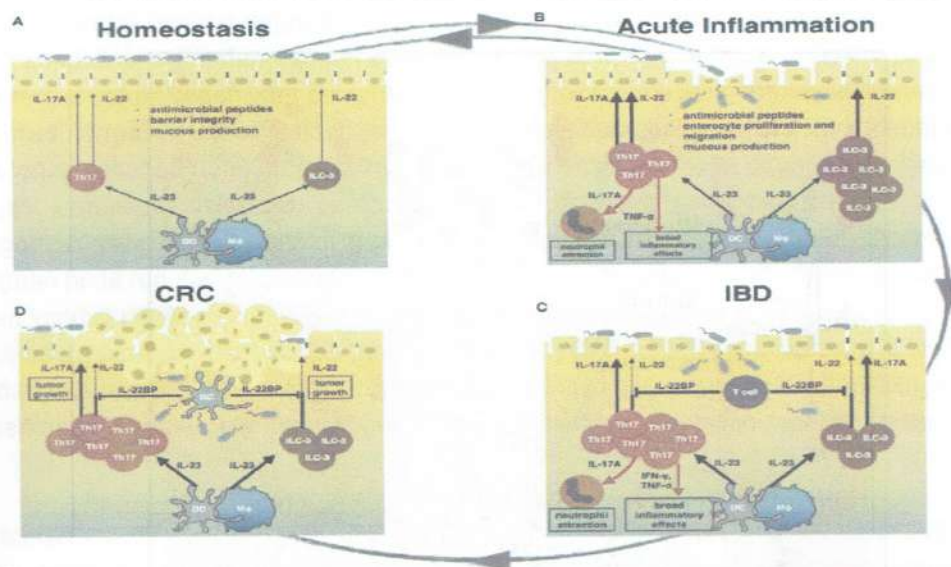


Gambar 4. Microbial sensors and responders in colorectal cancer. *Cancer Immunol Res*; 1(3). 2013

Telah dijelaskan bahwa mikroba komensal intestinal dan sistem imun menjaga hemostasis intestinal. Akan tetapi, apabila hemostasis ini terganggu maka kondisi inflamasi kronik akan muncul, yang paling sering adalah *inflammatory bowel disease* (IBD) yang terdiri dari *ulcerative colitis* (UC) dan *Crohn's disease* (CD). Manifestasi umum IBD adalah UC yang terbatas pada kolon, dengan gambaran inflamasi yang terbatas pada mukosa dan submukosa. *Crohn's disease* dapat berupa inflamasi ringan ataupun dengan kondisi ulkus yang dalam yang mengenai seluruh traktus gastrointestinal.

Secara umum ada empat komponen yang terkait dengan patomekanisme IBD, yaitu predisposisi genetik, faktor lingkungan, mikrobiom intestinal dan disregulasi sistem imun. Sel Th17 dihubungkan dengan empat komponen tersebut. Selama kondisi hemostasis sel Th17 dan ILC2 (*cell innate lymphoid group 3*) diinduksi oleh beberapa mikrobiota komensal. IL-17 dan IL-22 mempromosikan integritas barier epitel, produksi mucus, dan melepaskan peptide anti-mikroba. Inflamasi akut dapat terjadi apabila ada mikroba patogenik. Invasi mikroba patogen akan menginduksi ekspresi Th17 dan ILC3, sitokin terkait Th17 akan menarik netrofil dan memicu respon inflamasi dengan tujuan untuk membersihkan mikroba patogen tersebut. Selanjutnya, IL-17A dan IL-22 mempromosikan proliferasi dan migrasi enterosit, kemudian mempromosikan perbaikan mukosa. Setelah membersihkan patogen, sistem imun intestinal kembali ke kondisi hemostasis. Suatu keadaan dimana terjadi kegagalan dalam menghentikan respon imun intestinal maka dapat menyebabkan terjadinya inflamasi kronik. Pada IBD, sel Th17 yang sangat patogen mengalami ekspansi dan mensekresi sitokin proinflamasi seperti IL-17A, TNF- α , dan IFN- γ . Khususnya TNF- α dan IFN- γ akan menyebabkan respon inflamasi yang luas. Efek peningkatan IL-22 akan terjadi kontra regulasi

melalui peningkatan kadar IL-22BP sel T (*T cell-derived IL-22 binding protein*) pada pasien IBD. Peningkatan IL-17A dan IL-22 yang berlangsung lama dapat meningkatkan terjadinya karsinogenesis. Dalam hal ini, IL-22 dapat dikontrol oleh IL-22BP yang berasal dari DC. Namun, apakah mekanisme ini gagal pada kanker kolorektal, hal tersebut, sampai saat ini belum diketahui (Gambar 4).



Gambar 5. TH17 cells during homeostasis, inflammation, and carcinogenesis Kempski J, et al. *Front Immunol*, 2017

RINGKASAN

Kanker kolorektal adalah penyakit keganasan usus besar yang disebabkan oleh adanya pertumbuhan sel yang tidak terkontrol. Meskipun gen berkontribusi pada kanker kolorektal, mikrobiota usus juga dilaporkan turut berkontribusi. Telah dijelaskan bahwa mikroba komensal intestinal dan sistem imun menjaga hemostasis intestinal. Akan tetapi, apabila hemostasis ini terganggu maka kondisi inflamasi kronik akan muncul, dan yang paling sering dihubungkan dengan kanker kolorektal adalah IBD. Secara umum ada empat komponen yang terkait dengan patomekanisme IBD, yaitu predisposisi genetik, faktor lingkungan, mikrobiom intestinal dan disregulasi sistem imun. Sel Th17 dihubungkan dengan empat komponen tersebut, namun demikian masih banyak hal yang perlu diteliti mengenai mekanisme kanker kolorektal terkait mikrobiota usus.

DAFTAR PUSTAKA

1. Weitz J, Koch M, Debus J, et al. Colorectal cancer. *Lancet*. 2005;365(9454):153-65.
2. WHO. Colorectal cancer: Estimated Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. Globocan 2012. Available at http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx?cancer=colorectal
3. Zhao L, Zhang X, Zuo T, Yu J. The Composition of Colonic Commensal Bacteria According to Anatomical Localization in Colorectal Cancer. *Engineering*, 2017, 3(1): 90 -7.
4. Hooper LV, Littman DR, Andrew J, Macpherson AJ. Interactions between the microbiota and the immune system. *Science*. 2012;8; 336(6086): 1268-73.
5. Price JL, Ali GA, Huttenhower C. The healthy human microbiome. *Genome Medicine*. 2016;8:51.
6. Arumugam M, Raes J, Mende DR, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature* 2011;473(7346):174-80
7. Sun J., Kato I. Gut microbiota, inflammation and colorectal cancer. *Genes Dis*. 2016 Jun;3(2):130-43.
8. Kang M, Martin A. Microbiome and colorectal cancer: Unraveling host-microbiota interactions in colitis-associated colorectal cancer development. *Semin Immunol*. 2017; Aug;32:3-13.
9. Roy S, Trinchieri G. Microbiota: a key orchestrator of cancer therapy. *Nat Rev Cancer*. 2017;17(5):271-85.
10. Kempski J, Brockmann L, Gagliani N, Huber S. TH17 Cell and Epithelial Cell Crosstalk during Inflammatory Bowel Disease and Carcinogenesis. *Front Immunol*. 2017 Oct 25;8:1373. Chen GY. The

Role of the Gut Microbiome in Colorectal Cancer. *Clin Colon Rectal Surg.* 2018;31(3):192-8.

11. Kostic AD, Chun E, Wendy S. Garrett WS, et al. Microbes and Inflammation in Colorectal Cancer. *Cancer Immunol Res.* 2013; 1(3); 150–7.
12. Narayanan V, Peppelenbosch MP, Konstantinov SR. Human fecal microbiome-based biomarkers for colorectal cancer. *Cancer Prev Res (Phila).* 2014;7(11):1108-11.
13. Guthrie L, Gupta S, Daily J, Kelly L. Human microbiome signatures of differential colorectal cancer drug metabolism. *NPJ Biofilms Microbiomes.* 2017 Nov 1;3:27.
14. Wu HJ, Wu E. The role of gut microbiota in immune homeostasis and autoimmunity *Gut Microbes.* 2012;3(1):4-14.
15. Ilseung Cho I, Blaser MJ. The Human Microbiome: at the interface of health and disease. *Nat Rev Genet.* 2012;13(4): 260–70.
16. Belkaid Y, Hand T. Role of the Microbiota in Immunity and inflammation. *Cell.* 2014. 27; 157(1): 121–41.
17. Terzic J, Grivennikov S, Karin E, Karin M. Inflammation and colorectal cancer. *Gastroenterology.* 2010;138:2101–14