

SERTIFIKAT

diberikan kepada

Dr. dr. Komang Januartha Putra Pinatih

PRESENTER ORAL

**Seminar dan Workshop
Perhimpunan Nutrigenomik & Nutrigenetik Indonesia**

Denpasar, 18 - 19 Oktober 2017



drh. Safarina G. Malik, MS, PhD
Ketua PNNI

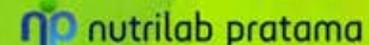


Prof. Dr. dr. Nurpudji A. Taslim, MPH, SpGK(K)
Ketua PP-PDGKI

Penyelenggara:



Sponsor:



EFEK PAPARAN ANTIBIOTIKA PADA USIA DINI TERHADAP KERAGAMAN MIKROBIOTA USUS DAN SENSITIVITAS INSULIN PERIFER

Komang Januartha Putra Pinatih

Bagian Mikrobiologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Udayana

Resistensi insulin merupakan gangguan metabolisme kompleks akibat kelainan sekresi dan atau kerja insulin. Resistensi insulin berperan penting dalam patogenesis DMT2. Manifestasi klinis dari resistensi insulin berupa intoleransi glukosa dan hiperinsulinemia, adalah konsekuensi dari ketidakmampuan insulin untuk merangsang penyerapan glukosa dalam jaringan target insulin seperti hepar, otot dan lemak. Resistensi insulin merupakan kondisi kompleks yang disebabkan oleh berbagai faktor. Dari berbagai faktor yang terlibat, gangguan keseimbangan mikrobiota usus atau disbiosis merupakan salah faktor penting yang berperan. Disbiosis adalah keadaan dimana komunitas mikroba di saluran pencernaan menimbulkan efek merugikan akibat perubahan kualitatif dan kuantitatif pada komposisi, distribusi dan aktivitas metaboliknya. Selain diet dan gaya hidup modern, penggunaan antibiotika dapat menimbulkan gangguan pada mikrobiota usus. Faktor-faktor tersebut memicu gangguan pada metabolisme bakteri serta pertumbuhan berlebihan dari mikroorganisme patogen, yang akan memicu pelepasan bahan-bahan toksik yang berperan dalam berbagai penyakit kronis dan degeneratif.

Disbiosis mikrobiota usus memegang peranan penting dalam kejadian resistensi insulin dan DMT-2 dengan memicu terjadinya *low-grade inflammation*. *Low-grade inflammation* merupakan gambaran umum yang lazim ditemukan pada obesitas dan sindrom metabolik termasuk DMT-2. Penggunaan antibiotik merupakan salah satu faktor yang umum dan signifikan dalam menimbulkan disbiosis mikrobiota saluran cerna. Penemuan antibiotika pada awal abad ke-19 merupakan salah satu tonggak penting dalam sejarah kesehatan umat manusia. Meningkatnya umur harapan hidup pada kurun waktu antara tahun 1940 – 1970 dianggap sebagai salah satu kontribusi positif penggunaan antibiotika. Seiring meningkatnya penggunaan antibiotika, muncul beberapa masalah baru khususnya yang berkaitan dengan kekebalan bakteri terhadap antibiotika. Akan tetapi, data-data ilmiah yang ditemukan akhir-akhir ini menunjukkan bahwa penggunaan antibiotika tidak hanya berkaitan dengan insiden kekebalan. Antibiotik tidak hanya membunuh bakteri patogen yang menjadi sasaran kerjanya, tapi juga mempengaruhi bakteri lain yang menjadi komunitas flora normal saluran cerna. Gangguan komposisi dan fungsi dari mikrobiota usus (disbiosis) juga merupakan efek yang bermakna akibat penggunaan antibiotika. Bukti-bukti dari beberapa penelitian menunjukkan bahwa penggunaan antibiotika menimbulkan efek jangka pendek dan jangka panjang terhadap ekologi mikrobiota saluran pencernaan. Perubahan komposisi mikrobiota saluran cerna yang disertai dengan pemulihan inkomplit dibandingkan komposisi awal mikrobiota dapat diamati setelah pemberian antibiotik. Usia dini kehidupan (di bawah 3 tahun) merupakan periode kritis perkembangan mikrobiota usus dan gangguan keseimbangan mikrobiota saluran cerna pada periode ini dapat mempengaruhi metabolisme yang memicu ketidakseimbangan komposisi tubuh. Pada manusia, gangguan keseimbangan mikrobiota saluran cerna pada usia dini kehidupan berhubungan dengan peningkatan resiko kelebihan berat badan pada masa remaja. Dari beberapa studi observasional dilaporkan bahwa perkembangan obesitas dan DMT2 berkaitan dengan pemaparan terhadap antibiotik. Selain itu, penurunan sensitivitas insulin perifer juga ditemukan pada penderita sindrom metabolik setelah pemberian antibiotik vankomisin.

Data-data di atas menunjukkan bahwa antibiotik berpotensi mempengaruhi metabolisme dan fisiologi host melalui gangguan yang ditimbulkannya terhadap komposisi dan keragaman mikrobiota saluran cerna.

**EFEK PAPARAN ANTIBIOTIKA PADA USIA DINI
TERHADAP KERAGAMAN MIKROBIOTA USUS
DAN SENSITIVITAS INSULIN PERIFER**

Komang Januartha Putra Pinatih
Bagian Mikrobiologi Klinik FK Unud

SEMINAR DAN WORKSHOP
PERHIMPUNAN NUTRIGENOMIK DAN NUTRIGENETIK INDONESIA
DENPASAR, 18-19 OKTOBER 2017

RESISTENSI INSULIN

- Gangguan metabolisme kompleks akibat kelainan sekresi dan atau kerja insulin → sel-sel tubuh tidak memberikan respon yang adekuat terhadap insulin yang bersirkulasi (Sears and Perry, 2015)
- Memicu berbagai kondisi klinik – MS, DMT2

- MIKROBIOTA USUS

- Pada usus ditemukan 10^{12} - 10^{14} sel mikroorganisme.
- Terdiri dari sekitar 1000-1500 spesies yang berbeda, filum *Firmicutes* (60-80%) dan *Bacteroidetes* (20-40%), *Proteobacteria*, *Actinobacteria*, *Verricomicrobia* dan *Fusobacteria*
- Komposisi sangat dinamis sesuai perkembangan usia (prenatal – usia lanjut)

MIKROBIOTA USUS

- Fungsi biologis penting : sistem imunitas, pertumbuhan mikrovili mukosa usus serta degradasi molekul polisakarida yang tidak bisa dicerna oleh sistem enzim host
- Mikrobiota usus → modulasi jalur komunikasi intrasel sehingga → keseimbangan metabolisme dan energi pada host (Backhed *et al*, 2004; Turnbaugh *et al.*, 2006; Backhed *et al.*, 2007; Cani and Delzenne, 2007; Hildebrandt *et al.*, 2009).
- Gangguan komposisi dan fungsi mikrobiota usus (DISBIOSIS) berkaitan dengan berbagai kondisi klinis (MS, CVD, IBD, OA, neurodegeneratif)

DISBIOSIS DAN GANGGUAN METABOLISME

- Usia dini kehidupan (< 3 tahun) komposisi sangat tidak stabil, merupakan periode kritis perkembangan → gangguan pada masa ini meningkatkan resiko timbulnya gangguan kesehatan
- Disbiosis mikrobiota usus pada usia dini kehidupan
 - Memicu ketidakseimbangan komposisi tubuh (Cunningham *et al.*, 2014)
 - Meningkatkan resiko kelebihan berat badan pada masa remaja (Ajslev *et al.*, 2011; Huh *et al.*, 2012; Blustein *et al.*, 2013; Murphy *et al.*, 2013; Trasande *et al.*, 2013)

ANTIBIOTIKA DAN DISBIOSIS

- Antibiotik → disbiosis mikrobiota saluran cerna (Hawrelak and Stephen, 2004).
- Antibiotik → perubahan komposisi mikrobiota saluran cerna yang disertai dengan pemulihan inkomplit (Jernberg *et al.*, 2007; Jakobsson *et al.*, 2010; Dethlefsen *et al.*, 2010).

ANTIBIOTIKA DAN DISBIOSIS

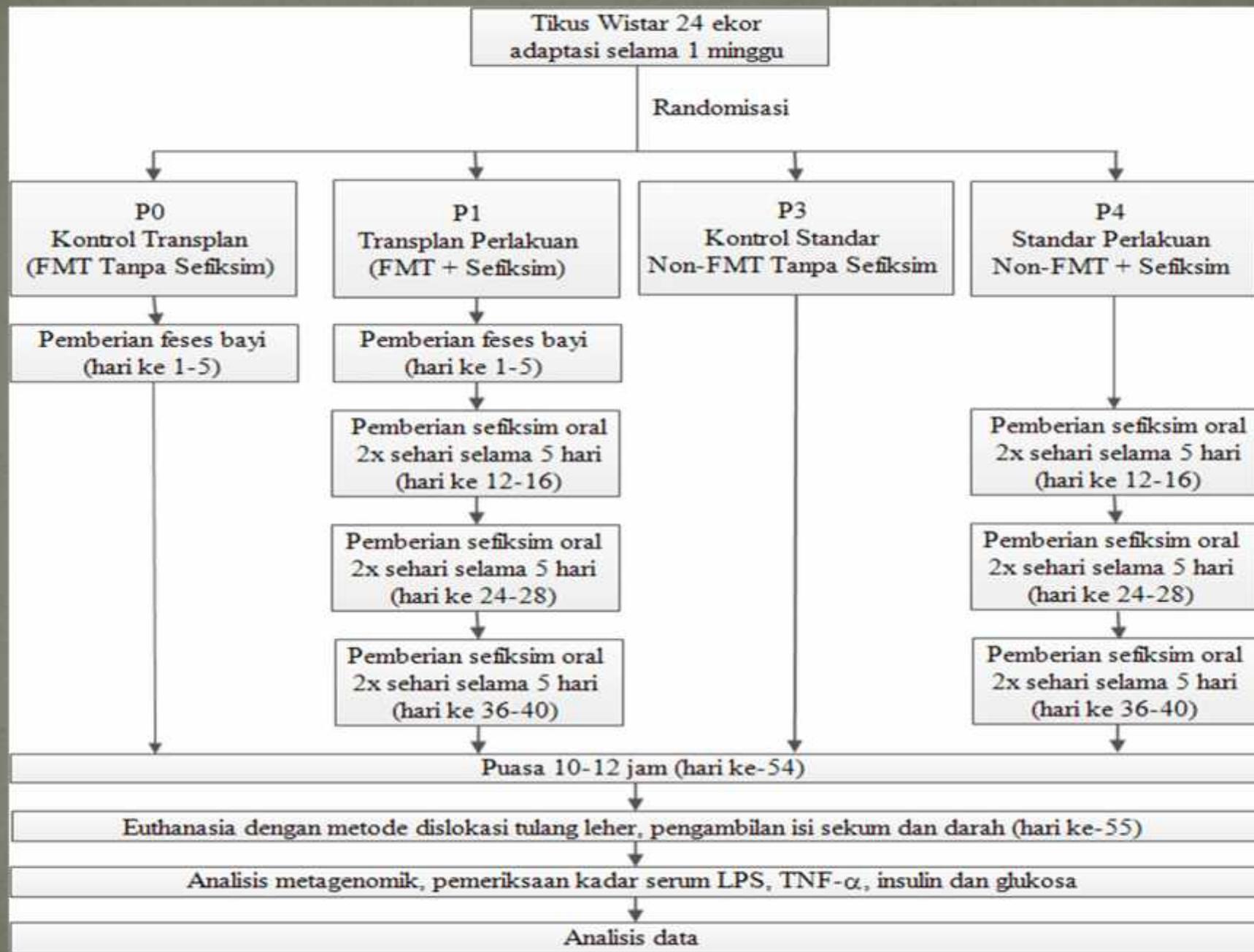
- Panda *et al* (2014) , pemberian Amoksisilin/Asam klavulanat
 - Dominasi filum ke arah Bacteroidetes.
 - Peningkatan genus Bacteriodes sebesar 1,5 kali lipat.
 - Rasio Bacteriodes/Firmicutes meningkat,
 - Penurunan indeks Chao1 sebesar 20%.
- Perez Cobas *et al* (2013)
 - ampisilin/sulbaktam dan sefazolin → pergeseran konsorsium mikrobiota ke arah Bacteriodes dengan dominasi Parabacteriodes
 - Indeks Chao1 menurun

ANTIBIOTIK DAN GANGGUAN METABOLISME

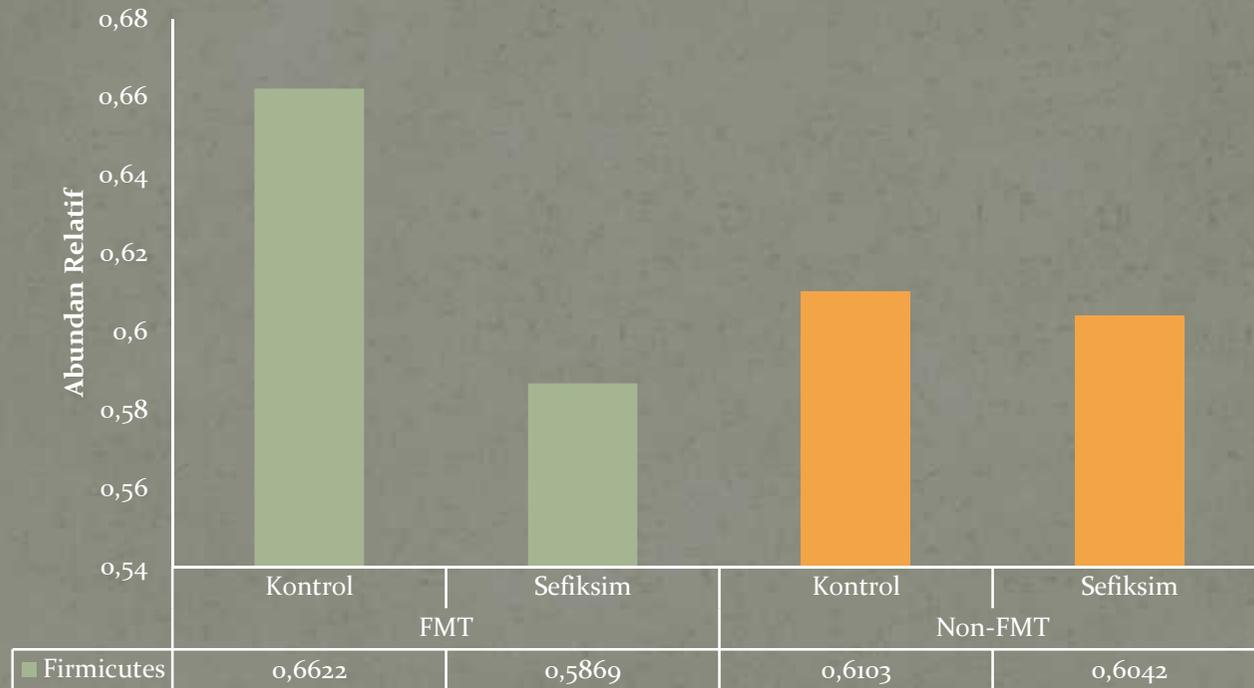
- Disbiosis merupakan salah faktor penting yang berperan dalam insiden MS (Kau *et al.*, 2011; Nicholson *et al.*, 2012).
- Perkembangan obesitas dan DMT2 berkaitan dengan paparan terhadap antibiotik (Thuny *et al.*, 2010; Mikkelsen *et al.*, 2015).
- Penurunan sensitivitas insulin perifer pada penderita sindrom metabolik setelah pemberian antibiotik vankomisin selama 7 hari (Vrieze *et al.*, 2013).
- Bailey *et al* (2014)
 - Paparan kumulatif terhadap antibiotika ~ insiden obesitas masa remaja (RR 1,11), dan efek ini lebih kuat pada paparan terhadap antibiotika spektrum luas (RR 1,16).
 - Usia saat paparan ~ resiko obesitas (RR=1,11 bila terpapar pada usia 0-5 bulan, dan RR=1,09 bila terpapar pada usia 6-11 bulan).

EFEK PAPARAN DINI SEFIKSIM TERHADAP KERAGAMAN MIKROBIOTA USUS DAN SENSITIVITAS INSULIN PERIFER

- Sefiksim
 - β -laktam, sefalosporin generasi-3, spektrum luas
 - Kecenderungan peningkatan penggunaan
 - Absorpsi pemberian per-oral 40-50% \rightarrow kadarnya cukup tinggi di saluran cerna \rightarrow efek pada mikrobiota usus
- Disain : paparan berulang (3x) pada tikus muda (6 minggu) \rightarrow menyerupai pola penggunaan AB pada bayi/anak

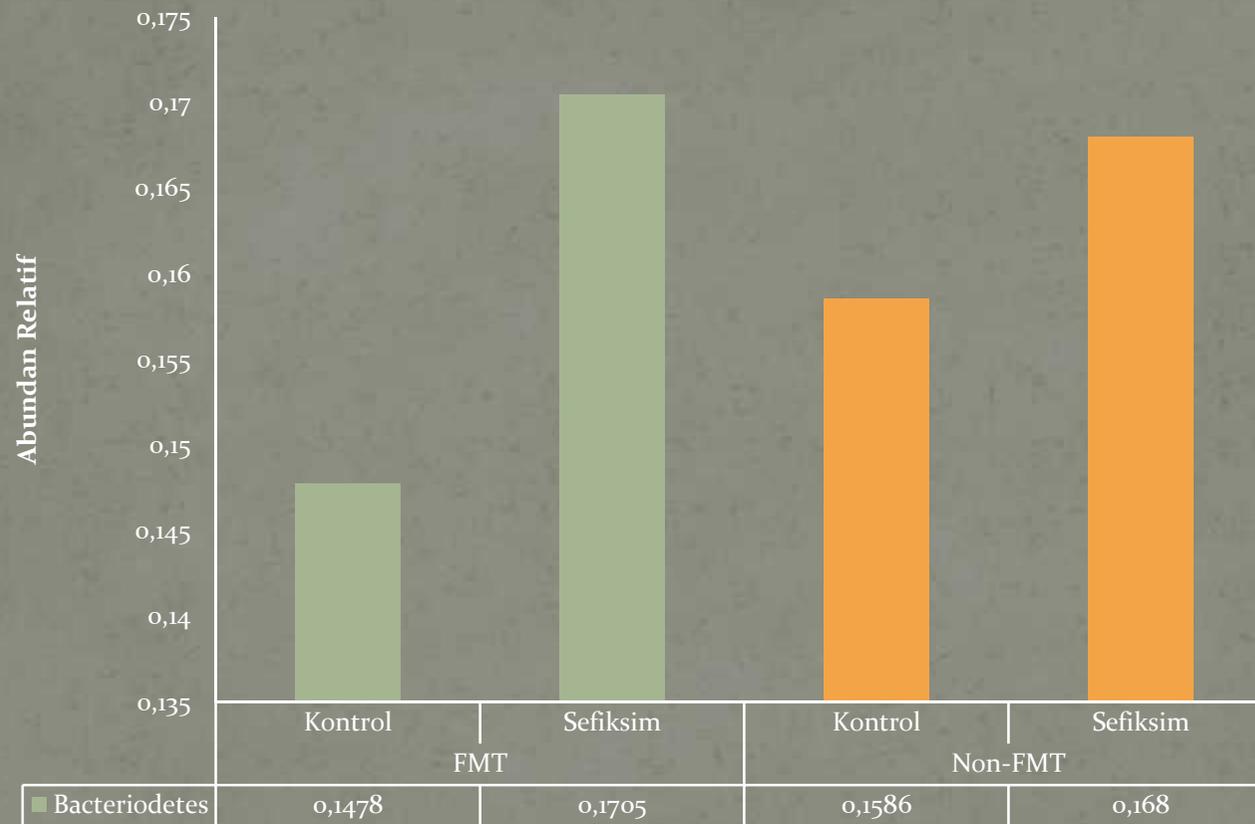


EFEK PAPARAN DINI SEFIKSIM TERHADAP KERAGAMAN MIKROBIOTA USUS DAN SENSITIVITAS INSULIN PERIFER



Rerata Proporsi Relatif Filum Firmicutes

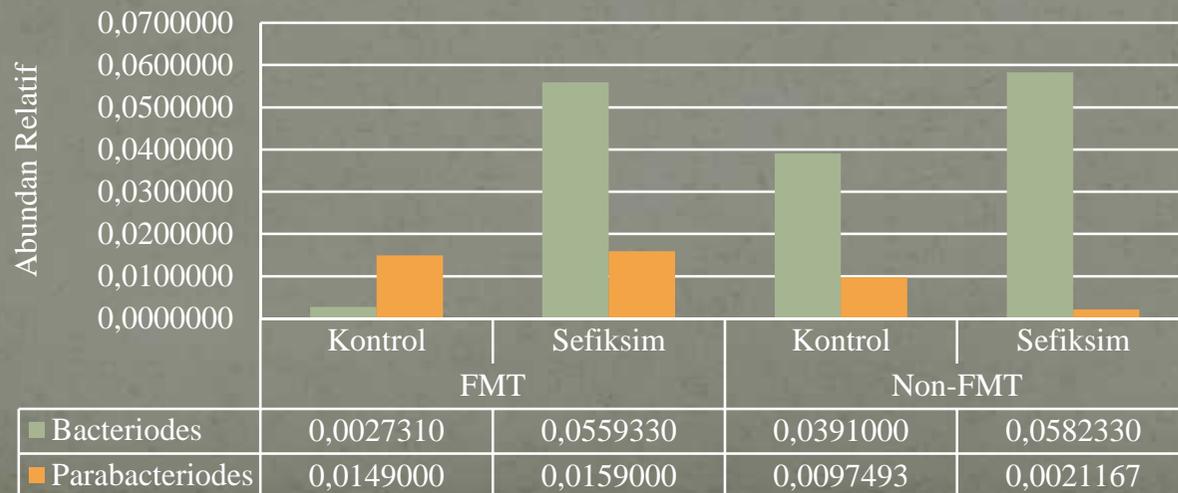
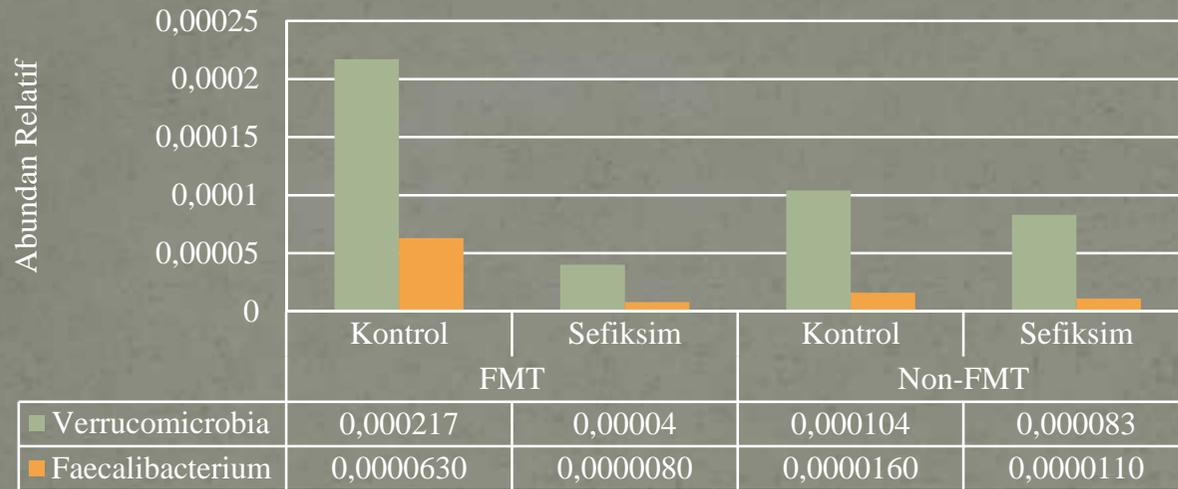
EFEK PAPARAN DINI SEFIKSIM TERHADAP KERAGAMAN MIKROBIOTA USUS DAN SENSITIVITAS INSULIN PERIFER



Rerata Proporsi Relatif Filum Bacteroidetes

Rasio Bact/Firm : 0,29 (Sefiksim) : 0,22 (Kontrol) *

EFEK PAPARAN DINI SEFIKSIM TERHADAP KERAGAMAN MIKROBIOTA USUS DAN SENSITIVITAS INSULIN PERIFER



INDEKS ALPHA DIVERSITY

Indeks	FMT		Non-FMT	
	Kontrol (n=3)	Sefiksim (n=3)	Kontrol (n=3)	Sefiksim (n=3)
Chao1	49587,58	46549,20	51748,08	65827,34
Inv Simpson	0,9997	0,9995*	0,9997	0,9998

(Sig : $p < 0,05$)

→ Penurunan kepadatan dan keragaman

PARAMETER METABOLIK

Variabel	FMT		NonFMT	
	Kontrol (n=6)	Sefiksim (n=6)	Kontrol (n=6)	Sefiksim (n=6)
BB (gram)	158,00 ± 16,00	203,33 ± 22,38 *	157,00 ± 11,23	196,67 ± 3,33 *
LPS (ng/ml)	48,81 ± 10,55	67,48 ± 14,66 *	53,69 ± 8,23	56,93 ± 8,12
TNF- α (ng/ml)	210,16 ± 18,74	231,82 ± 15,90 *	203,78 ± 5,89	230,73 ± 22,19 *
Insulin (μU/ml)	5,16 ± 0,97	7,51 ± 1,42 *	6,63 ± 1,35	7,49 ± 1,23
Glukosa (mg/dl)	106,33 ± 8,57	109,62 ± 13,53	108,25 ± 12,69	110,71 ± 13,18
IR	0,70 ± 0,14	1,03 ± 0,19 *	0,90 ± 0,19	1,04 ± 0,19

SIMPULAN

- Antibiotik berpotensi keragaman mikrobiota usus → mempengaruhi metabolisme dan fisiologi host
- Paparan antibiotika pada usia dini meningkatkan resiko gangguan metabolisme pada masa remaja
- Sefiksim → menurunkan keragaman mikrobiota usus dan sensitivitas insulin perifer pada tikus
- Kebijakan penggunaan antibiotika yang rasional

TERIMA KASIH