

## Peran dan Mekanisme Protein *cagA* *Helicobacter pylori* pada Keganasan Lambung

Cesilia Pipit Utami  
Endah Zuraedah

Departemen Patologi Anatomi  
Fakultas Kedokteran  
Universitas Indonesia

### ABSTRAK

Gastritis merupakan salah satu penyakit yang sering disertai dengan infeksi *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). *H. pylori* adalah bakteri Gram negatif yang berbentuk spiral, berflagel, memiliki enzim urease, katalase, oksidase, dan berbagai macam gen. Gen yang menentukan virulensi *H. pylori* adalah gen *cagA*. Translokasi protein *cagA* menyebabkan perubahan sinyal molekuler. Protein *cagA* mengalami fosforilasi oleh enzim kinase Abl (*abelson murine leukemia viral oncogen*) dan kinase Src (*sarcoma*) mendorong terjadinya elongasi dan proliferasi seluler. Protein *cagA* yang tidak terfosforilasi akan mengaktifkan jalur Raf (*rapidly accelerated fibrosarcoma*), MEK (*MAP kinase extracellular signal-regulated kinase*), Erk (*extracellular signal-regulated kinase*) yang selanjutnya menyebabkan elongasi dan proliferasi seluler. Selain itu, protein *cagA* yang tidak terfosforilasi berikatan dengan protein ZO-1 (*zona occludens-1*) dan JAM-A (*junction adhesion molecule A*) sehingga menyebabkan gangguan pada *tight junction* antar sel epitel. Protein *cagA* yang tidak terfosforilasi berikatan dengan  $\beta$ -*catenin* sehingga menyebabkan gangguan pada *adherens junction*. Diagnosis infeksi *H. pylori* dapat dilakukan secara non invasif dan invasif. Diagnosis dengan cara non invasif berupa *urea breath test*, tes ekskresi nitrogen, tes serologi IgG dan IgA dalam darah, dan *stool antigen test*. Diagnosis dengan cara invasif berupa tes seperti biakan, *CLO test* (*Campylobacter Like Organism Test*), histopatologi dan PCR (*Polymerase Chain Reaction*) jaringan biopsi. Pemeriksaan histopatologi merupakan *gold standard* dalam mendiagnosis *H. pylori*. Terdapat beberapa tata laksana infeksi *H. pylori*, yaitu *triple therapy*, *quadruple therapy*, dan *levofloxacin-based triple therapy*.

**Kata kunci :** *H. pylori*, protein *cagA*, keganasan lambung.

### PENDAHULUAN

*Helicobacter pylori* (*H. pylori*) ditemukan oleh ahli patologi dari Australia, bernama Robin Warren dan Barry Marshall pada tahun 1981. Mula-mula bakteri ini disebut *Campylobacter pylori*. Adanya perubahan nama diawali pada tahun 1989, setelah diadakan sekuensing DNA, menunjukkan bahwa bakteri ini tidak termasuk dalam genus *Campylobacter*, sehingga dipindahkan ke genus *Helicobacter*. Nama *pylori* berasal dari bahasa Yunani yang berarti penjaga pintu, menandakan lokasi bakteri ini yang terdapat di daerah pylori, sehingga kuman ini dinamakan *Helicobacter pylori*. Bakteri ini pertama kali ditemukan dari hasil isolasi mukosa lambung manusia yang menderita gastritis oleh Warren dan Marshall. Mereka menyimpulkan bahwa kebanyakan penderita gastritis disebabkan oleh bakteri ini. Penularan bakteri ini terjadi secara fekal-oral.<sup>1</sup>

*H. pylori* adalah bakteri Gram negatif yang berbentuk spiral, panjang  $\pm 3 \mu\text{m}$ , diameter  $\pm 0,5 \mu\text{m}$ , hidup dalam suasana mikroaerofilik (5% O<sub>2</sub>, 10% CO<sub>2</sub>, dan 85% N), dan berflagel. *H. pylori* memiliki sifat patogen dengan menghasilkan enzim urease,

oksidase dan katalase. Melalui pemeriksaan ketiga enzim tersebut, dapat digunakan sebagai skrining gastritis dengan *H. pylori*. Skrining tersebut diperlukan karena *H. pylori* merupakan penyebab primer inflamasi gaster dan dapat menginduksi keganasan lambung. *H. pylori* juga memiliki kemampuan melekat pada sel gaster yang menghasilkan mukus.<sup>1</sup>

*H. pylori* dibagi menjadi 2 tipe, yaitu *East Asian type* dan *Western type*. *H. pylori East Asian type* bersifat lebih virulen daripada *Western type*, karena 100% mengandung gen *cagA*, sedangkan pada *Western type* hanya mengandung gen *cagA* sebesar 60-70%. Susunan asam amino pada gen *cagA East Asian type* dan *Western type* berbeda. *East Asian type* ditemukan di negara Jepang, Korea, dan Cina, sedangkan *Western type* ditemukan di Eropa, Amerika Utara, dan Australia. Selain memiliki gen *cagA*, *H. pylori* juga memiliki gen *vacA*, *cagE*, *cagL* dan *babA*.<sup>2,3</sup>

Tadahiro Sasaki dkk melakukan penelitian di Ekuador dan Panama terhadap pasien gastritis asimtomatis. Dari penelitiannya di Ekuador, terdeteksi 61 gen *H. pylori* dari 90 kasus gastritis asimtomatis. Dari 61 gen *H. pylori* tersebut, ditemukan 28 kasus yang memiliki gen *cagA*. Dari 28 gen *cagA* tersebut, didapatkan 25 *East-Asian type*. Sedangkan penelitiannya di Panama, terdeteksi 35 gen *H. pylori* dari 74 kasus gastritis asimtomatis, 7 kasus diantaranya memiliki gen *cagA* dan *East-Asian type*.<sup>3</sup>

Albertus dkk melaporkan prevalensi secara umum infeksi *H. pylori* di RS. Tugurejo Semarang antara November 2004 sampai Desember 2010 sebesar 24,3%. Berdasarkan pewarnaan *hematoxylin-eosin* dan giemsa dari spesimen biopsi, didapatkan hasil pasien dengan gastritis superfisial 19,4% terinfeksi *H. pylori*, pasien dengan gastritis erosif 26,3% terinfeksi *H. pylori*, dan pasien dengan ulkus gaster 34,7% terinfeksi *H. pylori*.<sup>4</sup>

Prevalensi infeksi *H. pylori* bervariasi di seluruh dunia. Infeksi lebih banyak ditemukan di negara berkembang daripada negara maju. Infeksi dapat menyerang semua umur, mulai dari masa kanak-kanak sampai dewasa. Berdasarkan penelitian kohort prospektif yang dilakukan oleh Uemura dkk, didapatkan hasil pasien gastritis dengan *H. pylori* dapat berkembang menjadi adenokarsinoma sebesar 3-6% dalam waktu 10 tahun.<sup>5</sup>

Berdasarkan beberapa fakta di atas, maka dibuatlah tinjauan pustaka ini dengan

tujuan mempelajari peran dan mekanisme protein *cagA* pada *H. pylori*.

### Jenis-Jenis Gen *H. pylori*

*H. pylori* memiliki berbagai macam gen, diantaranya gen *cagA*, *vacA*, *cagE*, *cagL* dan *babA*. Gen *cagA* (*cytotoxin-associated gene A*) menghasilkan protein *cagA* dengan berat molekul 120-140 kD yang terletak pada bagian dalam permukaan membran plasma. Protein ini difosforilasi oleh asam amino glutamat, prolin, isoleusin, tirosin, alanin yang disebut dengan EPIYA. Protein ini disandikan oleh gen *cagA* pada regio 3' (Gambar 1). Berdasarkan urutan asam aminonya, EPIYA dapat dibagi menjadi empat kategori, yaitu EPIYA A, B, C, dan D. Gen *cagA Western type* memiliki EPIYA tipe ABC sedangkan gen *cagA East Asian type* memiliki EPIYA tipe ABD.<sup>3,6-9</sup>

Gen *vacA* memiliki struktur mosaik yang terdiri dari variasi alel pada regio *signal* (s), regio *middle* (m), dan regio *intermediate* (i). Gen ini menghasilkan *vacuolating cytotoxin* yang berfungsi sebagai inhibitor aktivasi sel T sehingga melindungi *H. pylori* dari proses imunitas seluler. Sekitar 50% dari *H. pylori* memiliki gen ini.<sup>6</sup>

Gen *cagE* menghasilkan protein *cagE* yang menyebabkan protein *H. pylori* dapat memasuki sel epitel gaster, khususnya pada epitel sel gaster yang menghasilkan mukus.<sup>10</sup> Gen *cagL* menghasilkan protein *cagL* berfungsi untuk menempel dan mengaktifkan reseptor integrin  $\alpha_5\beta_1$ , sehingga molekul efektor bakteri dapat masuk menuju sel epitel. Selanjutnya protein *cagL* mengaktifkan enzim *focal adhesion kinase* (FAK) yang menginduksi elongasi dan proliferasi epitel gaster. Gen *babA* (*blood-group antigen-binding adhesion*) mengkode protein membran yang berikatan dengan sel epitel gaster dan membentuk saluran untuk memasukkan protein *H. pylori* menuju sel epitel.<sup>2,11,12</sup>

### Mekanisme Infeksi *H. Pylori*

*H. pylori* masuk melalui makanan atau minuman yang terkontaminasi, lalu menuju ke gaster. *H. pylori* mampu melindungi diri dari asam lambung karena memiliki selubung kapsul yang bersifat tahan asam. *H. pylori* memiliki enzim katalase yang mampu melindungi bakteri dari serangan neutrofil. Dalam keadaan normal, neutrofil akan menghasilkan peroksida ( $H_2O_2$ ) untuk membunuh bakteri. Adanya katalase akan menyebabkan  $H_2O_2$  dipecah menjadi  $H_2O$  dan

O<sub>2</sub> sehingga *H. pylori* tidak mati. *H. pylori* juga memiliki enzim urease yang akan memecah urea menjadi amonia dan H<sub>2</sub>O. Amonia bersifat toksik terhadap sel epitel gaster sehingga sel epitel akan rusak. Amonia bereaksi menjadi amonium yang bersifat basa sehingga mengurangi suasana asam di lambung. Hal ini menyebabkan *H. pylori* mampu bertahan hidup.<sup>1</sup> *H. pylori* akan menempel pada epitel gaster, menghasilkan sitokin pro-inflamasi, mengaktifkan reseptor sel *host* dan membentuk saluran untuk memasukkan protein-protein bakteri menuju sel epitel. Protein yang terpenting dalam menimbulkan keganasan adalah protein *cagA*.<sup>2,3</sup>

*H. pylori* dapat melepaskan proteoglikan (PGN) menuju sel *host*. Mekanisme masuknya proteoglikan dapat melalui reseptor T4SS (*type IV secretion system*) maupun melalui *outer membrane vesicles* (OMV). Proteoglikan yang masuk akan mengaktifasi reseptor intraseluler NOD-1 (*Nucleotide Oligomerization Domain-1*). Aktivasi NOD-1 oleh peptidoglikan *H. pylori* menginduksi *nuclear factor-κB* (NF-κB), *p38 mitogen-activated protein kinase* dan enzim Erk (*extracellular signal-regulated kinase*), yang akan menstimulasi produksi sitokin pro-inflamasi *macrophage inflammatory protein 2-alpha* (*MIP2-alpha*), β-defensin, IL-8. Di samping itu, aktivasi NOD-1 oleh peptidoglikan *H. pylori* juga meregulasi produksi interferon (IFN) tipe I oleh sel Th1. Masuknya komponen peptidoglikan menuju sel *host* juga mengaktifasi enzim PI3K (*Phosphoinositide 3-kinase*), yang berakibat penurunan apoptosis dan peningkatan migrasi sel. Sintesis peptidoglikan diatur oleh protein HP0310 dari *H. pylori*, yang berperan dalam deasetilasi residu N-asetil glukosamin peptidoglikan. Hal di atas menyebabkan aktivasi jalur sinyal multipel yang meregulasi respon sel onkogenik, sehingga memperberat transformasi sel menuju keganasan.<sup>2,13</sup>

### Mekanisme Protein *cagA* dalam Menimbulkan Keganasan

Protein *cagA* yang masuk menuju sel *host* menyebabkan perubahan sinyal molekuler. Translokasi protein *cagA* melalui reseptor *type IV secretion system* (T4SS) mengaktifasi jalur sinyal yang menyebabkan respon karsinogenesis. Protein *cagA* yang masuk dapat mengalami fosforilasi atau tanpa fosforilasi. Sebagian protein *cagA* difosforilasi oleh enzim kinase Abl (*abelson murine leukemia viral oncogen*) dan kinase Src (*sarcoma*). Selanjutnya,

protein *cagA* yang terfosforilasi berikatan dengan enzim SHP2 (*protein-tyrosine phosphatase*), yang mengaktifkan enzim Erk (*extracellular signal-regulated kinase*). Interaksi antara *cagA* terfosforilasi dengan enzim SHP2 dan Erk menyebabkan perubahan morfologi sel menjadi bentuk memanjang (elongasi). *H. pylori* yang mengandung gen *cagA East-Asian type* menunjukkan afinitas ikatan yang lebih kuat dengan enzim SHP2, dibandingkan dengan *H. pylori* yang mengandung gen *cagA Western type*, sehingga *H. pylori East-Asian type* menyebabkan respon perubahan morfologi sel yang lebih kuat dibanding *H. pylori Western type*.<sup>2,14</sup>

Protein *cagA* dapat meregulasi aktivitas enzim kinase Src pada awal proses infeksi, kemudian protein *cagA* yang sudah terfosforilasi menghambat enzim kinase Src dengan cepat. Inhibisi terhadap enzim Src dapat melalui dua jalur, yaitu melalui aktivasi enzim *C-terminal Src kinase* (Csk) yang merupakan inhibitor kinase Src dan inaktivasi enzim *focal adhesin kinase* (FAK) yang berfungsi sebagai aktivator enzim Src. Proses ini mengatur jumlah protein *cagA* intraseluler yang terfosforilasi. Sebaliknya, enzim kinase Abl secara kontinyu diaktivasi oleh *H. pylori* dengan aktivitas tertinggi pada akhir proses infeksi. Sehingga, meskipun fosforilasi oleh enzim Src dihambat, namun fosforilasi oleh enzim Abl tetap berjalan.<sup>2</sup>

Protein *cagA* yang tidak terfosforilasi dapat berikatan dengan protein Grb (*growth factor receptor bound*), protein Sos (*son of sevenless*), yang selanjutnya mengaktifasi enzim Ras (*rat sarcoma*), lalu mengaktifkan enzim kinase Raf (*rapidly accelerated fibrosarcoma*). Enzim kinase Raf akan memfosforilasi enzim MEK (*MAP kinase extracellular signal-regulated kinase*), yang mengaktifasi enzim Erk (*extracellular signal-regulated kinase*). Enzim Erk dari sitosol akan masuk ke dalam nukleus dan meregulasi ekspresi gen untuk berproliferasi.<sup>2,5</sup>

Protein *cagA* yang tidak terfosforilasi juga berperan dalam keganasan lambung dengan membentuk ikatan terhadap protein ZO-1 (*zona occludens-1*) dan JAM-A (*junction adhesion molecule A*). Hal ini menyebabkan terjadinya gangguan pada *tight junction* antar sel epitel. Protein *cagA* yang tidak terfosforilasi juga menyebabkan gangguan pada *adherens junction* dengan cara berikatan dengan β-catenin, sehingga kehilangan fungsi *barrier* dan polaritas seluler. Secara normal, hubungan antar sel epitel terikat erat membentuk membran

impermeabel. Akibat adanya gangguan polaritas sel, maka sel akan saling bergerak dan semakin menyusup (invasif) ke lapisan di bawahnya.<sup>2</sup>

Selain translokasi protein *cagA* melalui reseptor T4SS, terjadi juga translokasi melalui reseptor integrin  $\alpha 5\beta 1$ . Reseptor integrin  $\alpha 5\beta 1$  menyalurkan enzim *focal adhesin kinase* (FAK) yang berfungsi sebagai aktivator enzim Src dalam proses fosforilasi protein *cagA*.<sup>2</sup>

Mekanisme *H. pylori* dalam menimbulkan keganasan disertai adanya suasana lambung yang mendukung. Hal ini disebabkan adanya stres oksidasi dan pembentukan radikal bebas sehingga terjadi kerusakan DNA. Secara genetik, kelainan yang paling sering dijumpai adalah mutasi gen TP53, mutasi gen APC, mutasi gen Myc, dan supresi gen FHIT (*fragile histidine triad*). Gen FHIT adalah *tumor suppressor gene* pada kromosom 3p yang berfungsi sebagai penghambat siklus sel. Semua proses di atas mendorong terjadinya proliferasi sel.<sup>5</sup>

### Diagnosis Infeksi *H. pylori* Non invasif

Diagnosis dengan cara non invasif terdiri *urea breath test*, tes ekskresi nitrogen, pemeriksaan serologi IgG dan IgA dalam darah, tes antigen *H. pylori* dalam feses.<sup>1</sup>

#### 1. Urea breath test

Prinsip tes ini berdasarkan aktivitas enzim urease yang kuat dari *H. pylori*. Setelah pasien diberi tablet urea  $C^{14}$  atau  $C^{13}$  per oral maka urea tersebut akan dipecah menjadi amonia ( $NH_3$ ) dan  $^{14}CO_2$  atau  $^{13}CO_2$  oleh enzim urease. Selanjutnya  $^{14}CO_2$  atau  $^{13}CO_2$  akan diserap masuk peredaran darah dan dikeluarkan melalui paru. Setelah mengkonsumsi tablet urea, 10 menit kemudian pasien diminta menampung udara ekspirasi dalam sebuah botol. Udara ekspirasi yang mengandung  $^{14}CO_2$  atau  $^{13}CO_2$  akan ditangkap dalam botol berisi *trapping solution* dan kadar  $^{14}CO_2$  diukur dengan menggunakan *scintillation counter*, sedangkan kadar  $^{13}CO_2$  diukur dengan menggunakan spektrometri massa. Monteiro dkk dalam penelitiannya mendapatkan nilai sensitivitas sebesar 93,8%, spesifisitas 100%, nilai prediksi positif (NPP) 100%, dan nilai prediksi negatif (NPN) 94,9%.<sup>1</sup>

#### 2. Tes ekskresi nitrogen

Tes ini berdasarkan aktivitas urease yang kuat dari *H. pylori*. Setelah diberi nitrogen urea per oral, nitrogen urea akan dipecah

menjadi amonia ( $NH_3$ ) dan  $CO_2$  oleh urease *H. pylori* dalam lambung.  $NH_3$  akan diserap ke dalam peredaran darah dan diekskresi dalam urin. Jumlah  $NH_4^+$  yang diekskresikan dalam urin dalam waktu tertentu diukur dengan menggunakan spektrometer massa dan jumlah ini menggambarkan beratnya infeksi *H. pylori*.<sup>1</sup>

#### 3. Pemeriksaan serologi IgG dan IgA spesifik

Infeksi mukosa gaster oleh *H. pylori* akan menghasilkan respon imun sistemik dan lokal, termasuk peningkatan kadar IgG dan IgA dalam serum dan mukosa gaster. Hal ini memungkinkan dilaksanakannya tes serologi. Tes serologi merupakan suatu skrining untuk kepentingan epidemiologi karena sifatnya yang tidak invasif, relatif cepat, dan mudah dikerjakan. Selain itu keuntungan lain dari tes serologi adalah pemeriksaan ini kurang dipengaruhi oleh supresi infeksi *H. pylori* oleh antibiotik.<sup>1</sup> Monteiro dkk dalam penelitiannya mendapatkan nilai sensitivitas sebesar 94,6%, spesifisitas 96,4%, nilai prediksi positif (NPP) sebesar 95,8%, nilai prediksi negatif (NPN) 93,9%.<sup>16</sup>

#### 4. Pemeriksaan antigen *H. pylori* dalam feses (*Stool Antigen Test*)

Pemeriksaan antigen *H. pylori* dalam feses, antara lain dengan pemeriksaan metode *sandwich solid phase immunochromatographic assay*. Metode *sandwich solid phase immunochromatographic assay* digunakan partikel koloid emas yang telah dilapisi dengan antibodi *H. pylori*. Bila sampel mengandung antigen *H. pylori*, maka antigen ini akan berikatan dengan partikel koloid emas yang telah dilapisi dengan antibodi *H. pylori* membentuk kompleks antigen-antibodi-koloid emas. Kompleks ini akan bergerak sepanjang membran nitroselulosa dan diimobilisasi di garis uji oleh antibodi yang ada. Selanjutnya akan timbul warna merah pada garis uji karena koloid emas berwarna merah. Juga akan timbul garis merah pada garis kontrol yang menyatakan bahwa tes ini berlangsung dengan benar. Pada garis kontrol terdapat antigen *H. pylori*.<sup>16</sup>

### Invasif

Diagnosis dengan cara invasif dengan menggunakan endoskopi dan biopsi. Hasil biopsi berupa jaringan gaster dapat dilanjutkan dengan beberapa tes berikut, yaitu biakan, tes urease jaringan biopsi (*Campylobacter Like Organism Test/CLO test*), histopatologi, dan tes

PCR (*Polymerase Chain Reaction*) jaringan biopsi.<sup>1,16</sup>

#### 1. Biakan

*H.pylori* termasuk kuman yang sulit tumbuh. Selain itu kuman akan lebih sulit lagi dibiak karena daya hidupnya berkurang setelah pasien mendapat antibiotik. Selain itu spesimen yang kering akan mempersulit pembiakan kuman. Media yang digunakan darah domba, dibiakan selama 3-7 hari dalam suasana mikroaerofilik.<sup>1</sup> Monteiro dkk dalam penelitiannya mendapatkan nilai sensitivitas 93,8%, spesifitas 100%, nilai prediksi positif (NPP) 100%, dan nilai prediksi negatif (NPN) 94,9%. Biakan *H.pylori* yang positif memastikan adanya infeksi tetapi biakan negatif tidak menyingkirkan kecurigaan adanya *H. pylori*.<sup>16</sup>

#### 2. Pemeriksaan urease jaringan biopsi (*Campylobacter Like Organism Test/CLO Test*)

Prinsip tes CLO adalah uji kualitatif terhadap adanya enzim urease yang dihasilkan oleh *H. pylori* pada jaringan biopsi gaster. Pada tes ini, jaringan gaster dimasukkan dalam media gel yang mengandung urea dan indikator pH. Setelah diinkubasi, maka enzim urease dari *H.pylori* akan memecah urea menjadi amonia dan CO<sub>2</sub>. Amonia akan bereaksi dengan air menjadi NH<sub>4</sub>OH dan menyebabkan suasana menjadi basa. Suasana basa akan mengubah warna indikator pH dari kuning menjadi magenta.<sup>16</sup>

Sumber kesalahan pada tes ini, diantaranya bila terdapat kontaminasi bahan biopsi, pasien menggunakan antibiotik, antasida atau antagonis reseptor H<sub>2</sub>. Monteiro dkk dalam penelitiannya mendapatkan nilai sensitivitas 83%, spesifisitas 96,4%, nilai prediksi positif (NPP) 95,1%, dan nilai prediksi negatif (NPN) 87,1%.<sup>16</sup>

#### 3. Histopatologi

Jaringan biopsi diwarnai dengan pewarnaan *hematoxylin-eosin* untuk melihat gambaran histologi dan kelainan yang ada. Selain itu jaringan juga diwarnai dengan Giemsa dan *Warthin Starry Silver* untuk melihat adanya *H. pylori* dalam jaringan. Pemeriksaan histopatologi merupakan *gold standard* dalam mendiagnosis adanya *H.pylori*, namun memiliki keterbatasan *H. pylori* tidak tersebar merata pada mukosa gaster, sehingga dapat memberi hasil yang bertentangan bila jaringan biopsi

yang diambil kebetulan tidak mengandung *H.pylori*.<sup>1</sup>

Berdasarkan pemeriksaan histopatologi, Chiao-Hsiung dkk tahun 2011 dalam penelitian *case control* terhadap 469 pasien gastritis menemukan bahwa pasien gastritis dengan *H. pylori* memiliki resiko mengalami metaplasia epitel gaster sebesar dua kali dibanding pasien gastritis tanpa *H. pylori*.<sup>8</sup> Monteiro dkk mendapatkan nilai sensitivitas 93,8%, spesifisitas 98,2%, nilai prediksi positif (NPP) 97,8%, dan nilai prediksi negatif (NPN) 94,8%.<sup>16</sup>

Berdasarkan gambaran histopatologi, keganasan lambung yang sering dijumpai adalah adenokarsinoma. Adenokarsinoma dapat dibedakan menjadi dua tipe, yaitu tipe intestinal dan tipe difusa. Adenokarsinoma tipe intestinal ditandai dengan gambaran struktur tubuler menyerupai kelenjar intestinal. Adenokarsinoma tipe difusa berupa gambaran tumor invasif yang mengandung banyak musin dan sedikit struktur kelenjar.<sup>19</sup>

#### 4. Pemeriksaan PCR (*Polymerase Chain Reaction*) jaringan biopsi

Teknik PCR adalah teknik yang diharapkan dapat memberi hasil pemeriksaan dengan tingkat sensitivitas dan spesifisitas yang tinggi untuk mendeteksi infeksi *H. pylori*. Namun banyak faktor yang mempengaruhi ketepatan tes ini. Faktor-faktor yang mempengaruhi ketepatan tes ini adalah pemilihan *primer* dan *DNA target*, persiapan spesimen, kepadatan bakteri (*bacterial density*) dan teknik PCR yang digunakan.<sup>1</sup>

Spesimen biopsi dapat dilakukan teknik PCR untuk mendeteksi *H. pylori* dengan target berupa 16 S rRNA. Selain itu dapat juga digunakan untuk menentukan genotip kuman sebagai penentu adanya gen *cagA*.<sup>1</sup> Lage dkk dalam penelitiannya mendapatkan nilai sensitivitas 100%, spesifisitas 97%, nilai prediksi positif (NPP) 95%, dan nilai prediksi negatif (NPN) 100%.<sup>16</sup>

#### Tata laksana infeksi *H pylori*

Berdasarkan beberapa pedoman internasional, terdapat 3 lini obat yang digunakan untuk eradikasi *H. pylori*.<sup>20</sup>

##### 1. Tata laksana lini pertama

Obat yang paling sering digunakan yaitu *triple therapy* yang terdiri dari *Proton Pump Inhibitor* (PPI), amoksisilin dan klaritromisin yang

diberikan 2 kali sehari selama 7-14 hari. Metronidazol dapat digunakan untuk menggantikan amoksisilin pada pasien yang alergi terhadap penisilin. Variasi dalam lamanya terapi bergantung pada pola resistensi *H. pylori* yang berbeda di setiap daerah. Untuk wilayah Eropa dan Asia Pasifik dianjurkan lama eradikasi ini 7 hari, sementara *American College of Gastroenterology* (ACG) menganjurkan lama eradikasi 14 hari. Dosis yang digunakan adalah amoksisilin 2x1g/hari, klaritromisin 2x500 mg/hari dan omeprazol 2x20 mg/hari. Adapula yang menggunakan pantoprazol karena pantoprazol memiliki kemungkinan interaksi obat yang lebih kecil dibandingkan dengan PPI lainnya.<sup>20</sup>

Khaira Utia dkk melakukan evaluasi klinis keberhasilan *triple therapy* pada 21 pasien dengan keluhan dispepsia dan positif *H. pylori* di Departemen Penyakit Dalam RSCM, sejak tahun 2002-2007. Setelah pasien mendapatkan regimen *triple therapy*, didapatkan hasil 17 pasien (81%) gejala dispepsia menghilang dan *H. pylori* negatif, sedangkan 4 pasien (19%) gejala dispepsia menetap (nyeri ulu hati, kembung dan mual) dan *H. pylori* tetap positif. Kegagalan eradikasi *H. pylori* dapat disebabkan berbagai hal, yang tersering adalah resistensi antibiotik. Resistensi antibiotik disebabkan karena riwayat penggunaan antibiotik yang irasional.<sup>21</sup>

## 2. Tata laksana lini kedua

Jika tata laksana dengan lini pertama gagal, maka digunakan lini kedua yang sering disebut dengan *quadruple therapy*. *Quadruple therapy* terdiri dari kombinasi PPI, bismuth subsalisilat, metronidazol, dan tetrasiklin. Efektivitas regimen *quadruple therapy* mencapai 93%. Dosis regimen *quadruple therapy* ini adalah omeprazol 2x20 mg/hari, bismuth subsalisilat 4x525 mg/hari, metronidazol 4x250 mg/hari, dan tetrasiklin 4x500 mg/hari selama 10-14 hari. Permasalahan utama pada regimen *quadruple therapy* ini adalah jadwal konsumsi obat yang rumit dan insiden efek samping yang lebih besar. Kegagalan eradikasi dengan lini kedua dapat mencapai 20%.<sup>20</sup>

## 3. Tata laksana lini ketiga

Bila masih terdapat kegagalan dalam eradikasi *H. pylori* dengan regimen *quadruple therapy*, maka dianjurkan untuk menggunakan regimen lini ketiga yaitu kombinasi levofloksasin, amoksisilin, dan PPI selama 10 hari. Pada kasus

yang tak teratasi dengan regimen lini kedua, pedoman tata laksana Eropa menganjurkan dilakukannya kultur kuman sebelum pemilihan obat. Kemudian obat lini ketiga dipilih berdasarkan kepekaan kuman terhadap antibiotik. Penggunaan kultur untuk mengetahui resistensi dalam praktik sehari-hari masih kontroversial karena selain prosedurnya rumit, mahal dan menyita waktu. Dosis yang digunakan untuk levofloksasin adalah 2x500 mg/hari, amoksisilin 2x1 g/hari, dan omeprazol 2x20 mg/hari. Regimen lini ketiga sering disebut juga sebagai *levofloxacin-based triple therapy* (levofloksasin, amoksisilin, dan PPI).<sup>20</sup>

## Pemantauan Tatalaksana *H. pylori*

Konfirmasi keberhasilan eradikasi *H. pylori* sangat penting untuk pasien dengan gastritis yang disebabkan oleh *H. pylori*, maupun pasien dengan gejala yang menetap setelah upaya eradikasi *H. pylori*. Konfirmasi keberhasilan eradikasi ini dilakukan melalui pemeriksaan *Urea Breath Test* atau *Stool Antigen Test* setelah penghentian obat selama 4 minggu untuk menghindari hasil negatif palsu. Keberhasilan eradikasi juga dapat dikonfirmasi melalui pemeriksaan endoskopi ulang. Jika terjadi resistensi antibiotik, maka dianjurkan tata laksana ulang dengan jenis antibiotik yang lain.<sup>20</sup>

## RINGKASAN

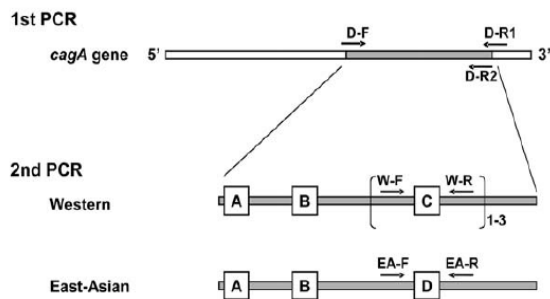
*H. pylori* merupakan bakteri Gram negatif yang berbentuk spiral dan hidup dalam suasana mikroaerofilik. *H. pylori* menghasilkan enzim urease, oksidase dan katalase. Dari beberapa sifat patogen ini, dapat digunakan sebagai skrining gastritis melalui pemeriksaan urease, oksidase dan katalase. Skrining diperlukan karena *H. pylori* merupakan penyebab primer dari inflamasi gaster dan dapat menginduksi keganasan lambung. *H. pylori* memiliki gen *cagA* yang berperan dalam mekanisme terjadinya keganasan.

Secara umum *H. pylori* dibagi menjadi 2 tipe, yaitu *East Asian type* dan *Western type*. Perbedaan antara kedua tipe tersebut berdasarkan susunan gen *cagA*, ikatan terhadap protein SHP2, dan lokasi geografis ditemukannya *H. pylori*. Diagnosis *H. pylori* dapat bersifat non invasif dan invasif. Pemeriksaan histopatologi merupakan *gold standard* dalam mendiagnosis *H. pylori*. Prinsip terapi eradikasi *H. pylori* dengan menggunakan *triple therapy*, *quadruple therapy* dan *levofloxacin-based triple*

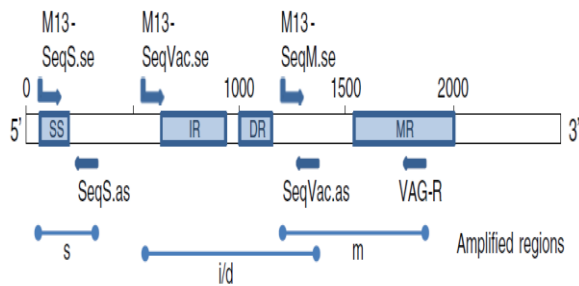
therapy. Setelah pemberian terapi, diperlukan pemantauan tatalaksana untuk menilai keberhasilan eradikasi *H. pylori*.

#### DAFTAR PUSTAKA

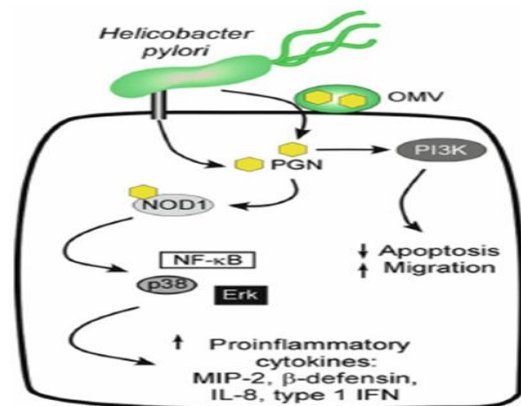
1. Horneman AJ, Josko DA. *Vibrio*, *aeromonas*, *pleisiomonas*, and *campylobacter* species. In: Allen A, Cutter EW, editors. *Textbook of diagnostic microbiology*. 4th ed. Saunders Elsevier; 2011. p. 477-85.
2. Noto JM, Peek RM. The *Helicobacter pylori* cag pathogenicity island. *Methods Mol Biol*. 2013; 92:41-50.
3. Sasaki T, Hirai I, Izurieta R, Kwa BH, Estevez E, Saldana A, et al. Analysis of *Helicobacter pylori* genotype in stool specimens of asymptomatic people. *Lab Med*. 2009; 40: 412-4.
4. Albertus J, Rani AA, Simadibrata M, Abdullah M, Syam AF. *Helicobacter pylori* infection in superficial gastritis, erosive gastritis and gastric ulcer. *Indonesian J Gastroenterol Hepatol Digestive Endoscopy*. 2012; 13: 74-9.
5. Herrera V, Parsonnet J. *Helicobacter pylori* and gastric adenocarcinoma. *Clin Microbiol*. 2009; 15: 971-6.
6. Karlsson A, Ryberg A, Dehnoi MN, Borch K. Association between *cagA* and *vacA* genotypes and pathogenesis in a *Helicobacter pylori* infected population from South-eastern Sweden. *BMC Microbiol*. 2012; 12: 129-37.
7. Batista SA, Rocha GA, Saraiva EB, Cabral M, Oliveira RC. Higher number of *Helicobacter pylori* *cagA* EPIYA C phosphorylation sites increases the risk of gastric cancer. *BMC Microbiol*. 2011; 11: 61-7.
8. Chuang CH, Yang HB, Sheu SM, Hung KH, Wu JJ, Cheng HC, et al. *Helicobacter pylori* with stronger intensity of *cagA* phosphorylation lead to an increased risk of gastric intestinal metaplasia and cancer. *BMC Microbiol*. 2011; 11: 121-7.
9. Boukhris SA, Rhazi KE, Ibrahim SA, Mahmoud M. Prevalence and distribution of *Helicobacter pylori* *cagA* and *vacA* genotypes in the moroccan population with gastric disease. *Springer*. 2011; 31: 1775-81.
10. Ramis IB, Vianna JS, Vieira L, Groll AV. *cagE* as a biomarker of the pathogenicity of *Helicobacter pylori*. *RSBMT*. 2013; 46: 185-9.
11. Sedaghat H, Moniri R, Jamali R, Arj A, Zadeh MR. Prevalence of *Helicobacter pylori* *vacA*, *cagA*, *cagE*, *babA* genotypes in patients with upper gastrointestinal disease. *IJM*. 2014; 6: 14-21.
12. Fox JG, Wang TC. Inflammation, atrophy, and gastric cancer. *BMC Microbiol*. 2007; 117: 60-9.
13. Kara B, Akkiz H, Doran F, Sandikci M, Erken E. The significance of E266K polymorphism in the NOD1 gene on *Helicobacter pylori* infection: an effective force on pathogenesis. *Clin Microbiol*. 2010; 10: 107-12.
14. Kalaf E, Zahra A, Yassen NY, Sadwen SN. Study of the cytotoxin-associated gen A (*cagA* gene) in *Helicobacter pylori* using gastric biopsies of Iraqi patients. *Saudi J Gastroenterol*. 2013; 19: 69-74.
15. The *Helicobacter* foundation. Urea breath test. New York; 2014 [cited 2014 March 22]. Available from: <http://www.helico.com>
16. Monteiro L, Sarrasqueta AM, Bergey B, Barberis C. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterol*. 2001; 96: 353-8.
17. Ganfyd. CLO test. UK; 2008 [cited 2014 march 23]. Available from: <http://www.ganfyd.org.uk>
18. *Helicobacter pylori*. Histopatologi *H. pylori*. Brazil; 2010 [cited 2014 march 23]. Available from: <http://www.Anatpat.unicamp.html>.
19. Abrams JA, Wang TC. Adenokarsinoma and other tumors of the stomach. In: Feldman M, Friedman LS. *Sleisenger and fordtran's gastrointestinal and liver disease*. 9th ed. Saunders Elsevier; 2010. p. 889-93.
20. Kho D. Diagnosis dan tata laksana terkini infeksi *Helicobacter pylori*. *MKI*. 2010; 60: 381-4.
21. Utia K, Syam AF, Simadibrata M, Setiati S, Manan C. Clinical evaluation of dyspepsia in patients with functional dyspepsia, with the history of *Helicobacter pylori* eradication therapy in Cipto Mangunkusumo Hospital, Jakarta. *MKI*. 2010; 42: 86-93.



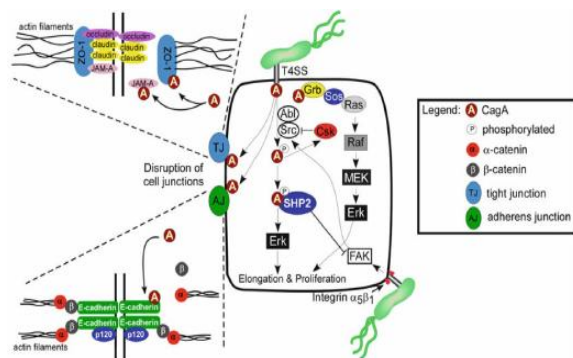
Gambar 1. Skema gen *cagA*<sup>3</sup>



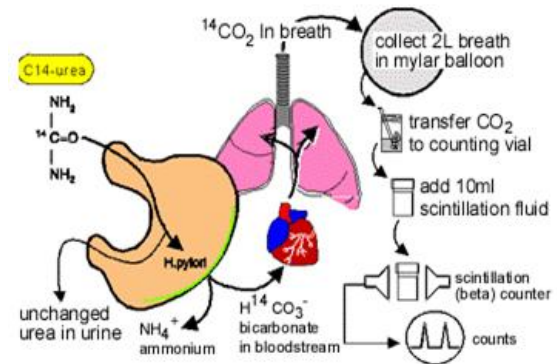
Gambar 2. Skema gen *vacA*<sup>4</sup>



Gambar 3. Perubahan sinyal molekuler akibat masuknya peptidoglikan<sup>2</sup>



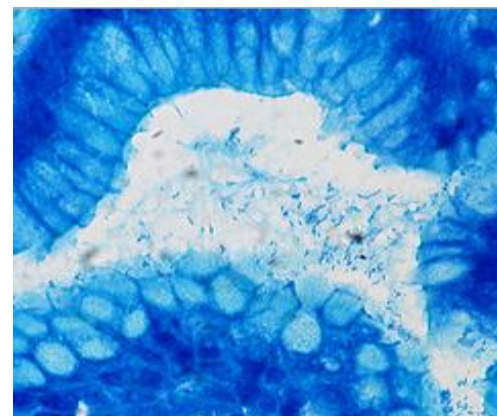
Gambar 4. Perubahan sinyal molekuler akibat protein *cagA*<sup>2</sup>



Gambar 5. Skema urea breath test<sup>15</sup>

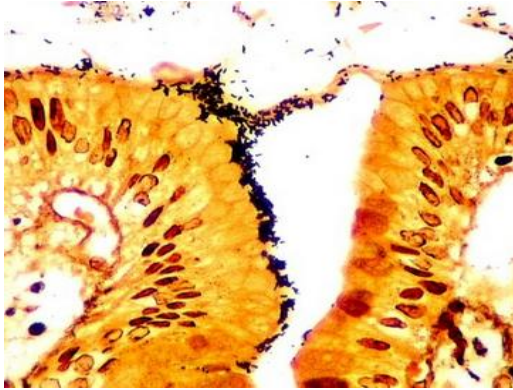


Gambar 6. Pemeriksaan urease jaringan biopsi (CLO test)<sup>17</sup>

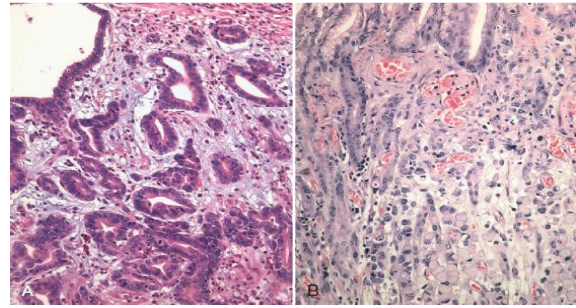


Gambar 7. *H.pylori* dengan pewarnaan Giemsa (100x)<sup>18</sup>





Gambar 8. *H. pylori* pewarnaan *Warthin Starry Silver* (100x)<sup>18</sup>



Gambar 9. A. Adenokarsinoma tipe intestinal; B. Adenokarsinoma tipe difusa<sup>19</sup>