



# UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SURABAYA

## BAB II

# TINJAUAN PUSTAKA

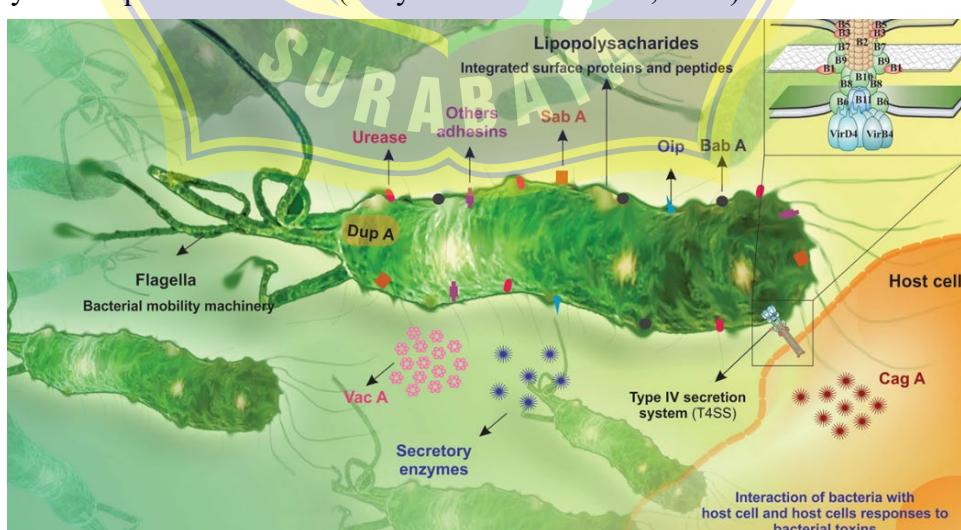
## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

## 2.1 Morfologi, Faktor Virulensi, dan Transmisi *H. pylori*

### 2.1.1 Morfologi *H. pylori*

*Helicobacter pylori* atau *H. pylori* adalah bakteri gram negatif berbentuk spiral dan berflagela yang dapat ditemukan pada permukaan mukosa epitel lambung. Organisme ini memiliki dimensi  $2,5\text{--}5,0\text{ }\mu\text{m} \times 0,5\text{--}1,0\text{ }\mu\text{m}$  dengan empat hingga enam flagel pada salah satu ujung tubuhnya atau unipolar (Roesler *et al.*, 2014). Bentuk *H. pylori* dapat berubah dari spiral menjadi kokus atau filamen. Perubahan bentuk tersebut berkontribusi pada kemampuan bakteri untuk bertahan hidup sesuai dengan kondisi lingkungan pada lambung inangnya. Bentuk spiral memungkinkan pergerakan yang efektif, sedangkan bentuk kokus mempermudah bakteri mengkolonisasi lapisan mukus epitel lambung. Selain itu, bentuk *filamentous* dapat mengurangi kerentanan bakteri terhadap antibiotik dan menyulitkan proses eradikasi (Krzyszek *and* Gościńiak, 2018).



**Gambar 2.1** Ilustrasi Morfologi *H. pylori* Beserta Faktor Virulensinya  
Sumber: Cheok *et al.*, 2021

### 2.1.2 Faktor Virulensi *H. pylori*

Infeksi *H. pylori* pada saluran pencernaan dapat menyebabkan variasi penyakit beserta tingkatan keparahannya. Variasi tersebut dipengaruhi oleh beberapa faktor, salah satunya adalah faktor virulensi bakteri yang ditentukan oleh strain bakteri. Strain *H. pylori* antar wilayah geografis dapat berbeda sehingga tingkat faktor virulensinya pun berbeda (Chang *et al.*, 2018). Faktor virulensi *H. pylori* sangat beragam, antara lain toksin yang disekresikan, faktor adhesi, enzim degradatif, biofilm, dinding sel, dan protein lainnya yang terdapat di intrasel maupun ekstrasel. Berikut tabel faktor virulensi *H. pylori* (Baj *et al.*, 2021).

**Tabel 2.1** Faktor virulensi *H. pylori*

Faktor Virulensi	Fungsi
Urease	Melindungi dari keasaman asam lambung, memfasilitasi kolonisasi bakteri, menstimulasi nutrisi bakteri, mengatur respon imun inang.
Flagella	Meningkatkan motilitas bakteri, menstimulasi kemotaksis, berperan dalam pembentukan biofilm, evasi sistem imun
<i>Cytotoxin-associated gene A</i> (CagA)	Merangsang respon inflamasi, menginduksi pelepasan IL-8 dan IL-12, aktivasi faktor transkripsi yang berperan dalam meregulasi apoptosis dan diferensiasi sel, mengurangi aktivitas gen supresor tumor dan enzim kinase yang mengatur proses seluler
<i>Vacuolating cytotoxin A</i> (VacA)	Terlibat dalam pembentukan pori-pori pada membran sel epitel lambung, mengaktifkan jalur autofagi, membentuk vakuola intraseluler dan mengganggu aktivitas autofagosom, induksi apoptosis dan nekrosis sel, menghambat aktivitas dan proliferasi sel T dan sel B
<i>Sialic acid-binding adhesin</i> (SabA)	Menstimulasi aktivasi dan infiltrasi neutrofil, memfasilitasi kolonisasi bakteri, menyebabkan kerusakan oksidatif
<i>Blood group antigen-binding adhesin</i> (BabA)	Memfasilitasi perlekatan bakteri pada sel epitel lambung, menstimulasi respon inflamasi (pelepasan IL-8 yang berlebih), menstimulasi pengiriman toksin bakteri
Fosfolipase	Degradasi lipid pada membran sel epitel lambung, merusak lapisan mukus lambung, menstimulasi inflamasi kronis, memfasilitasi kolonisasi dan kelangsungan hidup bakteri

Strain *H. pylori* di Indonesia yang telah diidentifikasi adalah strain yang berkaitan dengan CagA dan VacA. Strain terkait CagA di Indonesia didominasi oleh

strain yang mirip dengan negara Asia Timur, yaitu strain CagA-positif dengan pola asam amino atau EPIYA tipe ABD. EPIYA tipe ABD memiliki tingkat virulensi lebih tinggi dibandingkan EPIYA tipe ABC pada negara barat. Namun, prevalensi infeksi *H. pylori* serta penyakit penyerta di Indonesia lebih rendah dibandingkan dengan negara yang sama memiliki strain *H. pylori* CagA-positif. Penyebabnya adalah proporsi tipe CagA *East Asian* pada *H. pylori* di Indonesia lebih rendah dan regio pre-EPIYA dominan yang berbeda. (Suzuki and Mori, 2016; Miftahussurur *et al.*, 2020). Selain itu, strain terkait VacA di Indonesia, sebagian besar adalah genotipe s1/m1, diikuti dengan genotipe s1/m2 dan s2/m2. Genotipe s1/m1 merupakan genotipe dengan tingkat virulensi tertinggi, diikuti genotipe s1/m2 dan s2/m2 (Miftahussurur *et al.*, 2020).

### 2.1.3 Transmisi *H. pylori*

Transmisi dari *H. pylori* belum sepenuhnya dipahami. Terdapat beberapa kemungkinan dari transmisi *H. pylori*, yaitu transmisi orang ke orang dan lingkungan yang terkontaminasi melalui makanan dan air. Transmisi orang ke orang terdapat tiga jenis, yaitu transmisi secara gastro-oral, oral-oral, dan fekal-oral (Kayali *et al.*, 2018). Transmisi gastro-oral melalui cairan lambung, terutama akibat muntah. Terdapat penelitian melaporkan bahwa *H. pylori* dapat bertahan hidup di luar tubuh manusia dalam cairan lambung. Hal ini mendukung kemungkinan *H. pylori* dapat ditransmisikan melalui gastro-oral, terutama selama masa kanak-kanak yang berhubungan dengan kondisi higienis yang buruk (Vale and Vitor, 2010; Kayali *et al.*, 2018).

Transmisi oral ke oral melalui saliva. *H. pylori* dapat mencapai kavitas oral melalui refluks isi lambung. Kavitas oral merupakan reservoir ekstra lambung *H.*

*pylori* sehingga *H. pylori* hidup dapat ditemukan di kavitas oral (Mao *et al.*, 2021).

*H. pylori* dapat bertahan di lingkungan mulut melalui strategi bertahan hidup tertentu seperti menempel dan menginvasi sel inang di kavitas oral, berkoagregasi dengan bakteri mulut atau sel ragi, dan transisi menjadi dorman yang ditandai dengan perubahan bentuk morfologi dari spiral menjadi kokus (Zhang *et al.*, 2022).

Transmisi fekal-oral dapat terjadi melalui makanan, air, ataupun permukaan yang terkontaminasi oleh *H. pylori* dari feses orang terinfeksi. (Che *et al.*, 2023).

Terdapat sebuah studi menyatakan bahwa infeksi *H. pylori* dan virus *Hepatitis A* (HAV) memiliki hubungan kuat berdasarkan pemeriksaan serologi feses. *Odds ratio* seropositif *H. pylori* empat kali lebih tinggi pada HAV positif dibandingkan HAV negatif. Hal ini membuktikan bahwa transmisi *H. pylori* secara *fecal-oral* karena transmisi HAV juga secara *fecal-oral* (Bui *et al.*, 2016).

## 2.2 Epidemiologi *H. pylori*

Prevalensi infeksi *H. pylori* dalam lingkup global menunjukkan penurunan dalam beberapa dekade. Sebuah studi *systematic review* dan *meta-analysis* dari 224 studi di 71 negara menunjukkan bahwa prevalensi global infeksi *H. pylori* menurun dari 58,2% di tahun 1980-1990 menjadi 43,1% di tahun 2011-2022 (Li *et al.*, 2023).

Namun, prevalensi di setiap negara dapat berbeda. Perbedaan tersebut bergantung pada kondisi sosial ekonomi, lingkungan, genetik dan virulensi strain bakteri, serta kebiasaan sosial budaya yang berkaitan dengan higiene. Selain itu, prevalensi *H. pylori* di wilayah dengan indeks pembangunan manusia (IPM) rendah seperti Afrika, Mediterania, dan Asia Tenggara, lebih tinggi dibandingkan wilayah dengan IPM tinggi (Chen *et al.*, 2024).

Prevalensi infeksi *H. pylori* di Indonesia dapat bervariasi antar daerah. Prevalensi *H. pylori* di lima pulau besar Indonesia, yaitu Jawa (Surabaya dan Jakarta), Papua (Jayapura), Sulawesi (Makassar), Kalimantan (Pontianak), dan Sumatra (Medan) sebesar 22,1% dengan rincian etnis Batak 40%, Bugis 36,7%, Cina 13%, Dayak 7,5%, dan Jawa 2,4% (Miftahussurur *et al.*, 2015). Berdasarkan hasil identifikasi *H. pylori* pada 1172 pasien di 19 kota di Indonesia, prevalensi *H. pylori* di Indonesia bagian timur (berdasarkan garis Wallace) lebih tinggi daripada bagian barat, yaitu 59,4% vs 40,6%. Etnis Timor memiliki prevalensi tertinggi (53,6%), disusul etnis Bugis (28,4%), dan etnis Papua (28,1%) untuk Indonesia bagian Timur sedangkan untuk Indonesia bagian Barat, etnis Batak memiliki prevalensi tertinggi (33,9%) diantara etnis lainnya (Maulahela *et al.*, 2022).

### 2.3 Faktor Risiko Infeksi *H. pylori*

#### 2.3.1 Status Sosioekonomi

Studi-studi membuktikan status sosioekonomi meliputi, tingkat pendidikan, pekerjaan, pendapatan keluarga, dan kondisi tempat tinggal memiliki hubungan yang signifikan terhadap infeksi *H. pylori*. Hal ini didukung oleh tren berupa penurunan prevalensi *H. pylori* di negara maju, sedangkan prevalensi *H. pylori* di negara berkembang masih tetap tinggi (Kotilea *et al.*, 2019). Studi di Jepang menunjukkan bahwa individu dengan pendidikan tinggi memiliki risiko infeksi yang lebih rendah dibandingkan dengan pendidikan rendah. Tingkat pendidikan tinggi cenderung meningkatkan pemahaman individu mengenai kebersihan lingkungan, perilaku menjaga kebersihan diri, serta pola pengasuhan anak yang

baik sehingga berkontribusi dalam menurunkan risiko terjadinya infeksi *H. pylori* (Elshair *et al.*, 2022).

Telaah sistematis terhadap 98 studi menyatakan bahwa tenaga kesehatan yang bekerja di unit gastrointestinal memiliki prevalensi infeksi *H. pylori* yang secara signifikan lebih tinggi dibandingkan populasi umum. Peningkatan serupa juga ditemukan pada pekerja di sektor pengolahan limbah, pertanian, pertambangan, dan kehutanan (Kheyre *et al.*, 2018). Analisis data NHANES di Amerika Serikat menunjukkan bahwa pekerja yang terpapar tanah memiliki hubungan yang signifikan dengan peningkatan seropositivitas *H. pylori* dibandingkan dengan pekerja yang tidak terpapar tanah (Krueger *et al.*, 2015). Hal ini menunjukkan bahwa lingkungan kerja tertentu dapat memfasilitasi transmisi bakteri melalui jalur oral-oral, fekal-oral, maupun zoonotik.

### 2.3.2 Higiene dan Sanitasi

Higiene yang buruk, penggunaan air minum yang terkontaminasi, dan pembuangan limbah maupun kotoran yang tidak tepat menjadi penyebab transmisi *H. pylori*. Higiene dan sanitasi yang buruk berkaitan dengan peningkatan prevalensi *H. pylori* (Associate Khan *et al.*, 2007). Higiene yang baik dapat berupa kebiasaan mencuci tangan dan penggunaan toilet saat buang air. Apabila higiene baik, transmisi *H. pylori* secara fecal-oral maupun oral-oral dapat dikendalikan (Che *et al.*, 2023)

Menurut studi epidemiologi, air dapat terkontaminasi oleh *H. pylori* dan berperan sebagai reservoir bakteri sehingga sumber air untuk kehidupan sehari-hari perlu diperhatikan (Ozaydin *et al.*, 2013). Analisis dari 45 sampel air limbah yang diperoleh dari dua tempat pengolahan air limbah di Valencia, Spanyol menunjukkan

bahwa *H. pylori* yang ditemukan di air limbah tersebut dapat dikultur (García *et al.*, 2014). Analisis ini mendukung pernyataan tentang air sebagai reservoir *H. pylori*. *H. pylori* dapat bertahan di dalam air dengan cara membentuk biofilm dan transisi morfologi menjadi bentuk batang (Fernandes *et al.*, 2017).

### 2.3.3 Konsumsi Alkohol dan Merokok

Minuman beralkohol memiliki efek pada lambung berupa gangguan motilitas lambung, perubahan pengeluaran asam lambung, dan kerusakan mukosa lambung. Efek tersebut mengganggu fisiologi mukosa lambung, termasuk sistem pertahanan mukosa sehingga memungkinkan peminum alkohol lebih rentan terhadap infeksi *H. pylori* (Capurso and Lahner, 2017). Namun, hubungan konkret antara infeksi *H. pylori* dengan konsumsi alkohol masih belum sepenuhnya jelas. Terdapat studi melaporkan bahwa konsumsi alkohol merupakan faktor protektif terhadap infeksi *H. pylori*. Sementara itu, studi lain menyatakan bahwa konsumsi alkohol setidaknya  $\leq 1$  minuman per hari untuk perempuan atau  $\leq 2$  minuman per hari untuk laki-laki merupakan faktor risiko (Kuepper-Nybelen *et al.*, 2005; Sánchez-Cuén *et al.*, 2013). Konsumsi alkohol dalam jumlah sedang memiliki efek antibakteri terhadap *H. pylori*. Namun, efek ini tidak dapat digeneralisasi di semua populasi karena dapat dipengaruhi oleh faktor lain seperti jenis alkohol dan pola diet individu (Brenner Hermann *et al.*, 1999).

Hasil penelitian terkait hubungan antara kebiasaan merokok dan infeksi *H. pylori* menunjukkan temuan yang bervariasi. Studi nasional berskala besar di Turki menemukan bahwa perokok reguler atau seseorang yang telah merokok setidaknya 100 batang rokok selama hidupnya dan saat ini masih merokok setiap hari memiliki risiko yang lebih tinggi terhadap infeksi *H. pylori* dibandingkan non-perokok

(Ozaydin, Turkyilmaz *and* Cali, 2013). Sebaliknya, studi meta-analisis dari 14 studi *case-control* tidak menemukan hubungan yang signifikan antara status merokok dan seropositivitas *H. pylori* (Ferro *et al.*, 2019). Studi di Jepang melaporkan bahwa terdapat asosiasi negatif antara merokok dan infeksi *H. pylori*. Nikotin pada rokok dapat meningkatkan sekresi asam dan pepsin sehingga *H. pylori* lebih sulit bertahan hidup di lambung (Ogihara *et al.*, 2000).

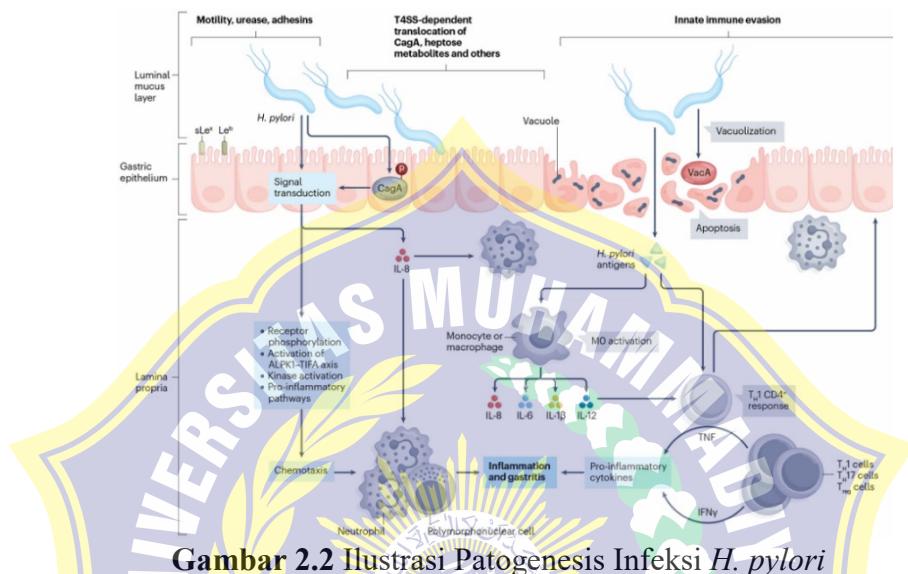
#### 2.3.4 Usia

Usia merupakan salah satu faktor yang dikaitkan dengan *H. pylori*. Sebuah studi di Wuwei, Tiongkok menunjukkan bahwa usia berhubungan positif dengan infeksi *H. pylori* (Wang *et al.*, 2021). Temuan serupa dalam studi multi-kota di Indonesia menyebutkan bahwa usia merupakan faktor risiko independen terkait infeksi *H. pylori* (Maulahela *et al.*, 2022). Peningkatan usia menimbulkan sejumlah perubahan fisiologi pada lambung, terutama pada usia tua (>60 tahun). Perubahan tersebut meliputi perubahan komposisi mikrobiota lambung, berkurangnya fungsi pertahanan mukosa lambung, dan penurunan fungsi vaskular mukosa lambung sehingga pertahanan lambung terganggu (Dumic *et al.*, 2019).

#### 2.4 Patogenesis *H. pylori*

Infeksi *H. pylori* dimulai ketika bakteri bermigrasi dari lapisan mukus lambung menggunakan flagela untuk menuju epitel lambung. Bakteri melekat pada permukaan sel epitel lambung melalui interaksi antara adhesin (BabA dan SabA) dengan reseptor spesifik antigen Lewis ( $Le^b$  dan  $sLe^x$ ) pada permukaan sel epitel lambung. Untuk bertahan hidup dalam lingkungan asam lambung, *H. pylori* menghasilkan enzim urease yang menguraikan urea menjadi amonia dan karbon

dioksida. Amonia bersifat basa sehingga dapat menciptakan lingkungan basa yang melindungi bakteri dari asam lambung (Kao, Sheu and Wu, 2016; De Brito *et al.*, 2019). Setelah berikatan, *H. pylori* menggunakan mekanisme virulensi utamanya melalui sistem sekresi tipe IV (T4SS). Melalui T4SS, bakteri mampu mentranslokasikan protein efektor seperti CagA ke dalam sel epitel lambung.



Gambar 2.2 Ilustrasi Patogenesis Infeksi *H. pylori*

Sumber: Malfertheiner *et al.*, 2023

Di dalam sel epitel, CagA memicu berbagai gangguan, antara lain meningkatkan motilitas sel, berkurangnya kemampuan *tight junction* antar sel, memicu respon pro-inflamasi, ketidakstabilan genom, dan kerusakan nukleotida yang berperan dalam pembentukan neoplasia lokal. Selain itu, *H. pylori* menghasilkan protein VacA. Protein ini memicu vakuolisasi dan apoptosis sel epitel. Di dalam lamina propria, antigen *H. pylori* dikenali oleh makrofag dan monosit. Sel ini akan teraktivasi dan memproduksi sitokin pro-inflamasi seperti IL-6, IL-8, IL-1 $\beta$  dan IL-12. Selain itu, makrofag akan mempresentasikan antigen *H. pylori* pada sel T helper sehingga sel T helper teraktivasi (Th1, Th17, dan Treg). Sel T helper yang teraktivasi akan memicu respon adaptif berupa pengeluaran sitokin pro-inflamasi seperti IFN- $\gamma$  dan TNF- $\alpha$ . Gejala yang muncul akibat inflamasi dan

kerusakan mukosa lambung, antara lain dispepsia, mual muntah, penurunan nafsu makan, dan perdarahan (Sharndama and Mba, 2022; Malfertheiner *et al.*, 2023).

## 2.5 Penyakit yang Berhubungan dengan *H. pylori*

*H. pylori* menjadi salah satu penyebab utama berbagai penyakit gastrointestinal, yaitu gastritis kronis, ulkus peptikum, adenokarsinoma lambung, dan limfoma MALT (Malfertheiner *et al.*, 2022). Gastritis kronis merupakan bentuk awal infeksi dan dapat berkembang menjadi ulkus peptikum akibat kerusakan lapisan mukosa yang berkelanjutan. Pada kasus yang lebih lanjut, inflamasi kronis dan stimulasi proliferasi epitel dapat memicu metaplasia sel-sel di mukosa lambung yang berujung pada adenokarsinoma lambung. Strain *H. pylori* dikaitkan dengan tingkat keparahan penyakit seperti strain dengan CagA positif dan motif EPIYA tipe ABD. Selain itu, keberadaan limfoma MALT disebabkan oleh respon imun abnormal yang diinduksi oleh bakteri pada jaringan limfoid lambung (Backert and Yamaoka, 2016).

## 2.6 Metode Diagnosis Infeksi *H. pylori*

### 2.6.1 Pemeriksaan Non Invasif

Pemeriksaan non invasif atau non endoskopi terdiri dari *urea breath test* (UBT), tes antibodi dan tes antigen feses. UBT merupakan metode diagnosis infeksi *H. pylori* dengan cara mengukur aktivitas urease bakteri di mukosa lambung. Dasar dari tes ini adalah kerja urease oleh bakteri, yaitu hidrolisis urea menjadi basa amonia dan karbon dioksida. Karbon dioksida yang dihasilkan tersebut menjadi parameter utama dari UBT (Olivera-Severo *et al.*, 2017). Pada UBT, pasien

diinstruksikan untuk meminum larutan urea berlabel  $^{13}\text{C}$  dan menunggu selama 30 menit tanpa makan dan minum. Selama 30 menit tersebut, terjadi proses hidrolisis urea oleh urease yang dihasilkan *H. pylori* sehingga menghasilkan  $^{13}\text{CO}_2$  dan  $^{12}\text{CO}_2$ . Jumlah karbon dioksida tersebut kemudian dianalisis dan diukur menggunakan spektrometer massa (Graham *and* Miftahussurur, 2018).

Pemeriksaan antibodi *H. pylori* dapat dilakukan secara serologi dan urine. Antibodi tersebut muncul sebagai respon tubuh terhadap infeksi *H. pylori*. Selama infeksi, terjadi peningkatan IgM sementara, diikuti dengan peningkatan IgA dan IgG spesifik (Daivasikamai, 2014). Pada infeksi *H. pylori*, bakteri akan melepaskan antigen spesifik. Antigen tersebut bergerak bersama isi lambung menuju saluran pencernaan hingga diekskresikan dalam feses. Proses ini menjadi dasar untuk pemeriksaan antigen *H. pylori* pada feses atau dikenal dengan *stool antigen test* (SAT) (Zaman *et al.*, 2020).

### 2.6.2 Pemeriksaan Invasif

Pemeriksaan invasif dapat membantu beberapa metode pemeriksaan *H. pylori* seperti kultur, uji urease, *polymerase chain reaction* (PCR), dan pemeriksaan histologi. Ketiganya membutuhkan sampel biopsi yang diperoleh melalui prosedur endoskopi pada antrum dan korpus lambung. Pemilihan metode yang tepat disesuaikan dengan kondisi klinis pasien, ketersediaan alat, biaya, serta tingkat akurasi dari masing-masing metode (Feldman, S. Friedman *and* J. Brandt, 2020).

Kultur *H. pylori* membutuhkan media pertumbuhan berupa agar dan kondisi atmosfer khusus. Agar *H. pylori* dapat tumbuh dengan baik di media agar, dibutuhkan darah atau suplemen darah lisis. Jenis darah yang digunakan adalah darah segar domba atau kuda pada media agar padat (Allahverdiyev *et al.*, 2015).

*Brucella blood broth* atau agar dengan vitamin dan serum kuda atau siklodekstrin biasa digunakan sebagai media kultur *H. pylori*. Diagnosis *H. pylori* dari media kultur didasarkan pada temuan karakteristik morfologi serta uji biokimia, meliputi uji urease, katalase, dan oksidase positif (Alonso and Rojas, 2013).

Uji yang digunakan untuk mengidentifikasi urease pada sampel biopsi dikenal dengan istilah *rapid urea test* (RUT) atau *campylobacter-like organism test* (CLO test). Tes ini dilakukan dengan cara meletakkan sampel biopsi pada media tes yang mengandung urea dan indikator pH. Jika terdapat enzim urease *H. pylori* pada spesimen biopsi, maka akan terjadi hidrolisis urea dan menghasilkan amonia dan karbon dioksida sehingga perubahan pH pada alat tes akan tampak pada indikator pH (Atkinson and Braden, 2016).

Infeksi *H. pylori* dapat diidentifikasi dengan histologi biopsi lambung. Secara histologis, bakteri *H. pylori* dikenali sebagai basil pendek melengkung atau spiral yang ditemukan pada permukaan mukosa lambung. Temuan *H. pylori* biasanya disertai inflamasi akut dan kronik yang ditandai dengan lesi lapisan superfisial lambung, hilangnya struktur kelenjar, dan infiltrasi sel radang akut dan kronis (Graham and Miftahussurur, 2018). Pemeriksaan histologi *H. pylori* setidaknya menggunakan dua pewarnaan, yaitu hematoksilin eosin (HE) untuk mengevaluasi sel inflamasi dan imunohistokimia (IHC) seperti giemsa ketika densitas bakteri rendah dan terdapat perubahan mukosa atrofi (Atkinson and Braden, 2016). Lokasi, jumlah, dan ukuran sampel biopsi akan memengaruhi keakuratan pemeriksaan histologi. *The Updated Sydney System* merupakan pedoman standar untuk menilai, mengklasifikasikan, dan melaporkan gastritis, termasuk *H. pylori* untuk meningkatkan akurasi diagnosis (Miftahussurur and Yamaoka, 2016).