

**HUBUNGAN ANTARA PENGGUNAAN NON-STEROIDAL ANTI-
INFLAMMATORY DRUGS (NSAID) DAN INFEKSI *HELICOBACTER*
PYLORI DENGAN KEJADIAN ULKUS PEPTIKUM**

*ASSOCIATION BETWEEN NON-STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY
DRUGS (NSAID) USE AND *HELICOBACTER PYLORI* INFECTION WITH
PEPTIC ULCER INCIDENCE*

MUHAMMAD ZULFITRAH



PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp-1)

PROGRAM STUDI ILMU PENYAKIT DALAM

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2024

**HUBUNGAN ANTARA PENGGUNAAN NON-STEROIDAL ANTI-
INFLAMMATORY DRUGS (NSAID) DAN INFEKSI *HELICOBACTER*
PYLORI DENGAN KEJADIAN ULKUS PEPTIKUM**

*ASSOCIATION BETWEEN NON-STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY
DRUGS (NSAID) USE AND *HELICOBACTER PYLORI* INFECTION WITH
PEPTIC ULCER INCIDENCE*

MUHAMMAD ZULFITRAH



PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp-1)

PROGRAM STUDI ILMU PENYAKIT DALAM

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2024

**HUBUNGAN ANTARA PENGGUNAAN NON-STEROIDAL ANTI-
INFLAMMATORY DRUGS (NSAID) DAN INFEKSI *HELICOBACTER*
PYLORI DENGAN KEJADIAN ULKUS PEPTIKUM**

TESIS

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

Program Studi

Ilmu Penyakit Dalam

Disusun dan diajukan oleh:

MUHAMMAD ZULFITRAH

Kepada:

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp-1)

PROGRAM STUDI ILMU PENYAKIT DALAM

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2024

LEMBAR PENGESAHAN TESIS

HUBUNGAN ANTARA PENGGUNAAN NON-STEROIDAL ANTI INFLAMMATORY DRUGS (UNSAID) DAN INFEKSI HELICOBACTER PYLORI DENGAN KEJADIAN ULKUS PEPTIKUM

ASSOCIATION BETWEEN NON STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS (UNSAID)
USE AND HELICOBACTER PYLORI INFECTION WITH PEPTIC ULCER INDENCE

Disusun dan diajukan oleh :

MUHAMMAD ZULFITRAH

Nomor Pokok : C015201006

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka
Penyelesaian Studi Program Magister Program Studi Ilmu Penyakit Dalam
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin pada tanggal 19 November 2024
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui

Pembimbing Utama

Dr.Susanto Hendra Kusuma, Sp.PD,K-GEH

Pembimbing Pendamping

Dr. dr. A.M.Luthfi Parewangi,Sp.PD,K-GEH
NIP. 197012022005021002

Ketua Program Studi Spesialis 1

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

Dekan Fakultas/Sekolah Pascasarjana

Prof.Dr.dr.Haerani Rasyid,M.Kes.Sp.PD,K-GH,Sp.GK
NIP.196805301996032001

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda – tangan dibawah ini:

Nama : dr. Muhammad Zulfitriah
NIM : C015201006
Program Studi : Sp-1 Ilmu Penyakit Dalam

Menyatakan dengan ini bahwa tesis dengan judul: “Hubungan Antara Penggunaan *Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs* (NSAID) Dan Infeksi *Helicobacter Pylori* Dengan Kejadian Ulkus Peptikum” adalah karya saya sendiri dan tidak melanggar hak cipta pihak lain. Apabila di kemudian hari Tesis karya saya ini terbukti bahwa sebagian atau keseluruhannya adalah hasil karya orang lain yang saya pergunakan dengan cara melanggar hak cipta pihak lain, maka saya bersedia menerima sanksi.

Makassar, November, 2024



dr. Muhammad Zulfitriah

KATA PENGANTAR

Puji syukur saya panjatkan ke hadirat Tuhan Yang Maha Esa atas segala rahmat dan karunia yang dilimpahkan-Nya sehingga saya dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan karya akhir untuk melengkapi persyaratan menyelesaikan pendidikan keahlian pada Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.

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

1. **Prof. Dr. Ir. Jamaluddin Jompa, M.Sc.** Rektor Universitas Hasanuddin atas kesempatan yang diberikan kepada saya untuk mengikuti Pendidikan Dokter Spesialis di Universitas Hasanuddin.
2. **Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD, K-GH, Sp.GK** Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dan Sekretaris Program Studi Departemen Ilmu Penyakit Dalam. Terima kasih banyak telah menjadi sosok guru dan orang tua, yang senantiasa mencurahkan ilmu, membimbing, mengarahkan, mengayomi, serta membantu dalam setiap kesulitan yang saya hadapi selama menjalani proses pendidikan di Departemen Ilmu Penyakit Dalam.
3. **Dr. dr. AM Takdir Musbah Sp.An, KMN-FIPM** Koordinator PPDS-1 Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin bersama staf, yang senantiasa memantau kelancaran Program Pendidikan Dokter Spesialis Bidang Ilmu Penyakit Dalam.
4. **Prof. Dr. dr. A. Makbul Aman, Sp.PD, K-EMD** selaku Ketua Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin. Terima kasih atas kesediaan beliau menerima, mendidik, membimbing dan selalu memberi nasihat - nasihat selama saya menjadi peserta didik di Departemen Ilmu Penyakit Dalam. Terima kasih karena telah menjadi guru, orang tua untuk saya selama ini.
5. **Prof. Dr. dr. Syakib Bakri, Sp.PD, K-GH** selaku Guru Besar kami, Ketua Departemen Ilmu Penyakit Dalam Periode 2009-2017, Ketua Unit Penjamin Mutu Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dan penguji karya akhir saya, Terima kasih telah bersedia meluangkan waktu, tenaga, dan pikiran untuk senantiasa membimbing dan mengarahkan penyelesaian tugas saya baik refarat, paper nasional, maupun karya akhir ini. Terima kasih telah menjadi guru yang senantiasa memberikan curahan ilmu pengetahuan dan menjadi panutan bagi saya, dan juga terima kasih telah menjadi sosok orang tua yang selalu memberikan nasihat dan motivasi positif.

6. **Dr. dr. Harun Iskandar, Sp.PD, K-P, Sp.P(K)** selaku Ketua Program Studi Sp-1 Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK Unhas dan yang senantiasa memberikan motivasi, membimbing dan mengawasi kelancaran proses pendidikan selama saya mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis Penyakit Dalam.
7. **dr. Endy Adnan, PhD, Sp.PD, K-R,** selaku Sekretaris Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK UNHAS atas bimbingannya selama saya menempuh pendidikan di Departemen Ilmu Penyakit Dalam.
8. **dr. Susanto Hendra Kusuma, SpPD. K-GEH** selaku pembimbing utama karya akhir saya. Terima kasih telah meluangkan waktu, tenaga, dan pikiran untuk membimbing saya mulai dari perencanaan hingga akhir penyusunan karya ilmiah ini. Terima kasih banyak telah menjadi sosok panutan sebagai guru dan orang tua, yang senantiasa mencurahkan ilmu, mendidik, membimbing, mengarahkan, memberikan nasihat dan motivasi.
9. **Dr .dr . A. Muh. Luthfi Parewangi Sp.PD, K-GEH,** selaku pembimbing kedua karya akhir saya. Terima kasih telah meluangkan waktu, tenaga, dan pikiran untuk membimbing saya mulai dari perencanaan hingga akhir penyusunan karya ilmiah ini. Terima kasih banyak telah menjadi sosok panutan sebagai guru dan orang tua, yang senantiasa mencurahkan ilmu, mendidik, membimbing, mengarahkan, memberikan nasihat dan motivasi.
10. **dr. Arifin Seweng M.KM** selaku konsultan statistik atas kesediaannya membimbing dan mengoreksi dalam proses penyusunan karya akhir ini.
11. **dr. Sitti Rabiul Zatalia Ramadhan, Sp.PD,K-GH,** Selaku pembimbing akademik saya. Terima kasih banyak telah menjadi sosok panutan sebagai guru dan orang tua, yang senantiasa mencurahkan ilmu, mendidik, membimbing, mengarahkan, memberikan nasihat dan motivasi.
12. **Dr. dr. Fardah Akil, SpPD, K-GEH,** Selaku pembimbing referat saya. Terima kasih telah bersedia meluangkan waktu, tenaga, dan pikiran untuk senantiasa membimbing dan mengarahkan penyelesaian tugas saya
13. **Dr. dr. Risna Halim, SpPD, K-PTI,** Selaku pembimbing referat saya. Terima kasih telah bersedia meluangkan waktu, tenaga, dan pikiran untuk senantiasa membimbing dan mengarahkan penyelesaian tugas saya.
14. **Dr. dr. Nur Ahmad Tabri, SpPD. K-P, SpP (K),** Selaku pembimbing laporan kasus saya. Terima kasih telah bersedia meluangkan waktu, tenaga, dan pikiran untuk senantiasa membimbing dan mengarahkan penyelesaian tugas saya.

15. **Dr. dr. Muh Ilyas, SpPD K-P, SpP (K)**, Selaku pembimbing laporan kasus saya. Terima kasih telah bersedia meluangkan waktu, tenaga, dan pikiran untuk senantiasa membimbing dan mengarahkan penyelesaian tugas saya.
16. Seluruh Guru Besar, Konsultan dan Staf Pengajar di Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, tanpa bimbingan mereka mustahil bagi saya mendapat ilmu dan menimba pengalaman di Departemen Ilmu Penyakit Dalam.
17. Para Direktur dan Staf RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo, RS UNHAS, RS Akademis, RS Ibnu Sina, RSI Faisal, RS Stella Maris atas segala bantuan fasilitas dan kerjasamanya selama ini.
18. Para pegawai Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK Unhas yang senantiasa turut membantu selama saya menjalani proses pendidikan sejak saya semester satu hingga sekarang. Kepada **Pak Udin, Kak Tri, Kak Maya, Kak Yayuk, Ibu Fira, serta Pak Razak dan kak asmy**, terima kasih bantuannya selama ini.
19. Kepada teman-teman seperjuangan angkatan saya, Juli 2020 (**dr. Rubianti, dr. Rhiandani, dr. Iin, dr. Ika, dr. Munaiva, dr. Khaerunnisa, dr. Luthfi, dr. Gilang, dr. Rido, dr. Satria.**). Terima kasih karena telah menjadi saudara dan keluarga yang selalu mendukung saya.
20. Kepada seluruh teman sejawat para peserta PPDS Ilmu Penyakit Dalam FK Unhas atas bantuan dan kerjasamanya selama ini.

Pada saat yang berbahagia ini, saya ingin mengucapkan terimakasih kepada kedua orang tua saya yang sangat saya sayangi dan cintai. **Dr. Ir. Samsuddin Rahim, Msi – Alm. Hj. Hadijah, S.KM, M.kes** dan juga kepada istri dan anak saya **Yuliana Wijayanti, S.Farm– Azima Zelmira Rahim dan Rashaad Rahim** untuk semua dukungan cinta, kasih sayang, doa dan pengorbanan hingga saat ini, dan kepada saudara saya **dr. Nurul Husain dan istri Yuspita Sari, S.H, Risky Rahim, S.Ked** serta keluarga besar yang dengan tulus mendukung, mendoakan dan memberi motivasi selama saya menjalani pendidikan ini.

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

Makassar, November 2024

Muhammad Zulfitrach

ABSTRAK

Latar Belakang: Ulkus peptikum didefinisikan sebagai kerusakan pada mukosa saluran cerna bagian atas yang meluas ke lapisan submukosa. *Helicobacter pylori* bekerja dengan memproduksi berbagai enzim untuk merusak pertahanan lambung yang mengakibatkan inflamasi kronik, sedangkan OAINS menghambat enzim COX-1 yang memiliki efek toksik terhadap permeabilitas membran pada sistem gastrointestinal. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui hubungan antara penggunaan Obat Anti Inflamasi Non-Steroid (OAINS) dan infeksi *H. pylori* terhadap kejadian tukak lambung.

Metode: Penelitian ini merupakan penelitian potong lintang di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo, Makassar. Sampel yang digunakan adalah pasien yang berusia ≥ 18 tahun, melakukan endoskopi saluran cerna bagian atas. Tukak lambung yang didiagnosis berdasarkan temuan endoskopi. Infeksi *H. pylori* yang didiagnosis berdasarkan histopatologi. Penggunaan NSAID diidentifikasi melalui wawancara. Data dianalisis menggunakan regresi logistik dan uji Chi-square.

Result: Penelitian ini terdiri dari 301 subjek, pasien dengan ulkus didapatkan pada 151 subjek dan non ulkus 150 subjek. Subjek yang menggunakan NSAID dan terinfeksi *H. Pylori* memiliki resiko 8.5 kali menderita ulkus (OR: 8.5, 95% CI: 4.9-14.7; $p < 0.001$). Subjek yang menggunakan NSAID dan tidak terinfeksi *H. Pylori* memiliki resiko 11.8 (OR: 11.8, 95% CI: 5.8-23.9; $p < 0.001$). Subjek yang tidak mengkonsumsi NSAID dan terinfeksi *H. Pylori* memiliki resiko 4.7 kali menderita ulkus (OR: 4.7, 95% CI: 1.3-16.8; $p < 0.05$) dibandingkan dengan subjek yang tidak mengkonsumsi NSAID dan tidak terinfeksi *H. Pylori*.

Kesimpulan: Subjek yang menggunakan NSAID dan terinfeksi *H. Pylori* positif memiliki resiko 8.5 kali, yang menggunakan NSAID dan tidak terinfeksi *H. Pylori* memiliki resiko 11.8 kali, yang tidak mengkonsumsi NSAID dan terinfeksi *H. Pylori* memiliki resiko 4.7 kali menderita ulkus dibandingkan yang tidak mengkonsumsi NSAID dan tidak terinfeksi *H. Pylori*.

Kata kunci: Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs and Infeksi *Helicobacter Pylori*

ABSTRACT

Background: Peptic ulcer is defined as damage to the upper gastrointestinal mucosa resulting in ulcer formation that extends to the submucosal layer. *Helicobacter pylori* act by producing various enzymes to damage gastric defenses resulting in chronic inflammation while NSAIDs inhibit the COX-1 enzyme which has a toxic effect on membrane permeability in the gastrointestinal system. This study was conducted to determine the association between the use of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) and *H. pylori* infection on the incidence of peptic ulcers.

Methods: This study was a cross-sectional study at Dr. Wahidin Sudirohusodo Hospital, Makassar. The samples used patients aged ≥ 18 years, had endoscopy of the upper gastrointestinal tract. Gastrointestinal ulcers diagnosed based on endoscopy findings. *H. pylori* infection diagnosed based on histopathology. NSAID use identified through interviews. Data were analyzed using logistic regression and Chi-square test.

Results: This study consisted of 301 subjects, 151 subjects with ulcers and 150 subjects without ulcers. Subjects who used NSAIDs and were infected with *H. Pylori* had an 8.5 times risk of developing ulcers (OR: 8.5, 95% CI: 4.9-14.7; $p < 0.001$). Subjects who took NSAIDs and were not infected with *H. Pylori* had a risk of 11.8 (OR: 11.8, 95% CI: 5.8-23.9; $p < 0.001$). Subjects who did not take NSAIDs and were infected with *H. Pylori* had a 4.7 times risk of developing ulcers (OR: 4.7, 95% CI: 1.3-16.8; $p < 0.05$) compared to subjects who did not take NSAIDs and were not infected with *H. Pylori*.

Conclusion: Subjects who taking NSAIDs and infected with *H. Pylori* positive have a risk of 8.5 times, those taking NSAIDs and not infected with *H. Pylori* have a risk of 11.8 times, those not taking NSAIDs and infected with *H. Pylori* have a risk of 4.7 times suffering from ulcers compared to those not taking NSAIDs and not infected with *H. Pylori*.

Key words: Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs and *Helicobacter Pylori* Infection.

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
LEMBAR PENGESAHAN	iii
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS.....	iv
KATA PENGANTAR	v
ABSTRAK	viii
ABSTRACT.....	ix
DAFTAR ISI.....	x
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR SINGKATAN	xi
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian.....	3
1.4 Manfaat Penelitian.....	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	4
2.1 Ulkus peptikum	4
2.1.1 Patogenesis.....	4
2.1.2 Etiologi dan faktor resiko Ulkus Peptikum.....	5
2.1.3 Komplikasi ulkus peptikum	5
2.2 Patogenesis UP yang diinduksi H. Pylori.....	6
2.3 Patogenesis UP yang Diinduksi NSAID	8
2.4 Interaksi antara penggunaan NSAID dan infeksi H. Pylori dengan kejadian UP	10
BAB III KERANGKA TEORI DAN KERANGKA KONSEP.....	13
3.1 Kerangka Teori.....	13
3.2 Kerangka Konsep	14
3.3 Hipotesis Penelitian.....	14

BAB IV METODE PENELITIAN	15
4.1 Desain Penelitian	15
4.2 Tempat dan Waktu Penelitian	15
4.3 Populasi dan sampel Penelitian	15
4.4 Kriteria Inklusi dan Eksklusi	15
4.4.1 Kriteria Inklusi	15
4.5 Perkiraan Besar Sampel Penelitian.....	16
4.6 Metode Pengambilan sampel.....	16
4.7 Analisa Data	16
4.8 Definisi Operasional dan Kriteria Objektif	17
4.9 Etik Penelitian	18
4.10 Alur Penelitian.....	19
BAB V HASIL PENELITIAN.....	20
5.1 Karakteristik Penelitian	20
5.2 Prevalensi lokasi ulkus berdasarkan etiologi.....	21
5.3 Interaksi NSAID dan H. Pylori terhadap kejadian ulkus peptik	22
BAB VI PEMBAHASAN.....	23
6.1 Karakteristik Penelitian	23
6.2 Prevalensi lokasi ulkus peptik berdasarkan etiologi.....	23
6.3 Interaksi NSAID dan H. Pylori terhadap kejadian ulkus peptik	24
BAB VII PENUTUP	26
7.1 Ringkasan	26
7.2 Kesimpulan.....	27
7.3 Saran	28
DAFTAR PUSTAKA	29

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Karakteristik penelitian	20
Tabel 2. Prevalensi ulkus berdasarkan etiologi.....	21

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Faktor yang mempengaruhi kerusakan gastroduodenal.	7
Gambar 2. Mekanisme Kerusakan Peptik Yang Diinduksi NSAID	10
Gambar 3. Konsekuensi dari reaksi konkomitan dari H. Pylori dan NSAID.	11
Gambar 4. Mekanisme akut dan kronis yang disebabkan oleh NSAID	12

DAFTAR SINGKATAN

UP	Ulkus Peptik
UD	Ulkus Duodenum
UG	Ulkus Gaster
NSAID	Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs
COX-1	Cyclooxygenase 1
COX-2	Cyclooxygenase 2
vacA	Vacuolating Cytotoxin A
cagA	Cytotoxin-Associated Gene A
PMN	polymorphonuclear
ROS	Produksi Reactive Oxygen

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Ulkus peptik (UP) didefinisikan sebagai terjadinya kerusakan pada mukosa saluran cerna bagian atas yang mengakibatkan terjadinya pembentukan ulkus yang meluas hingga lapisan submukosa.¹ Etiologi UP antara lain infeksi *Helicobacter pylori* (H. Pylori), NSAID, penyakit penyerta yang berat, faktor psikologi dan genetik. Penyebab lain yang dapat meningkatkan faktor resiko dari UP antara lain umur, jenis kelamin, konsumsi alkohol, merokok dan beberapa penyakit yang secara langsung meningkatkan resiko terjadinya UP seperti gagal jantung dan diabetes.²

Ulkus Peptik merupakan salah satu gangguan pencernaan tersering di dunia dan mempengaruhi 10% populasi dunia. Prevalensi global UP pada tahun 2019 adalah sekitar 8,09 juta dengan tingkat kejadian 99,40 per 100.000 populasi yang mengalami peningkatan sebanyak 25.82% dari tahun 1990, dimana Ulkus Duodenum (UD) 2-3 kali lebih sering dibandingkan Ulkus Gaster (UG).³

Helicobacter pylori dan *Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs* (NSAID) adalah dua penyebab tersering ulkus peptik. H. Pylori berkerja dengan memproduksi berbagai enzim yang dapat merusak pertahanan dari gaster yang mengakibatkan inflamasi kronis sedangkan NSAID melalui mekanisme

penghambatan enzim COX-1 yang memiliki efek toksik terhadap permeabilitas membran pada sistem peptik.^{4,5,6}

Prevalensi kejadian UP pada pengguna NSAID sebanyak 20-30%, dimana kejadian ulkus gaster sekitar enam kali lebih sering daripada UD. Prevalensi kejadian UP akibat infeksi H. Pylori sebanyak 60%, dimana kejadian UD lebih tinggi (66,9%) dibandingkan dengan UG (48,5%).^{7,8}

Enam penelitian tentang dispepsia di Indonesia didapatkan prevalensi infeksi H. Pylori bervariasi dari 5,7% sampai 68%, dengan prevalensi tertinggi di Jakarta yang menggunakan *rapid urease test*, kultur dan histologi sedangkan hasil *urea breath test* ditemukan lebih rendah yaitu 11,2%. Beberapa alasan untuk hasil yang tidak konsisten ini, termasuk sensitivitas setiap tes H. Pylori, perbedaan lokasi biopsi dan pembacaan hasil biopsi yang berbeda dari ahli patologi.⁹

Arroyo dkk melaporkan bahwa dari 754 pasien didapatkan sebanyak 472 pasien dengan ulkus duodenum, 193 dengan ulkus gaster dan 89 pasien dengan UP. Infeksi H. Pylori lebih sering didapatkan pada pasien yang memiliki ulkus duodenum sedangkan pengguna NSAID didapatkan lebih sering pada pasien dengan ulkus gaster.¹⁰

Komplikasi dari UP meliputi perdarahan, penetrasi, perforasi, dan obstruksi saluran gaster. Seo dkk melakukan penelitian yang melibatkan 354 sampel didapatkan bahwa baik NSAID dan aspirin merupakan faktor risiko

independen untuk perdarahan pada pasien dengan UP. Penggunaan aspirin dosis rendah pada pasien dengan infeksi mempunyai kejadian UP yang lebih besar.¹¹

Peneliti tertarik untuk mengetahui bagaimana hubungan antara penggunaan NSAID dan infeksi H. Pylori dengan kejadian ulkus peptikum.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang diatas, rumusan masalah yang diajukan adalah apakah terdapat hubungan antara penggunaan NSAID dan infeksi H. Pylori dengan kejadian UP?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Untuk mengetahui prevalensi penggunaan NSAID pada ulkus peptik
2. Untuk mengetahui prevalensi infeksi H. Pylori pada ulkus peptik
3. Untuk mengetahui hubungan antara penggunaan NSAID dan infeksi H. Pylori dengan ulkus peptik

1.4 Manfaat Penelitian

Memberikan informasi mengenai hubungan antara penggunaan NSAIDs dan infeksi H. Pylori terhadap kejadian ulkus peptik.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Ulkus peptikum

Ulkus peptikum didefinisikan sebagai terjadinya kerusakan pada mukosa saluran cerna bagian atas yang mengakibatkan terjadinya pembentukan ulkus yang meluas hingga submucosa.¹

2.1.1 Patogenesis

Secara umum patogenesis terjadinya ulkus peptikum adalah Sekresi asam gaster yang berlebihan, namun itu hanyalah salah satu faktor dalam patogenesis penyakit ulkus gaster. Pertahanan mukosa yang menurun terhadap asam gaster adalah penyebab lainnya. Kekuatan saluran pencernaan bagian atas bergantung pada keseimbangan antara faktor ofensif seperti asam gaster, H. Pylori, NSAID, dan pepsin, dan faktor defensif seperti prostaglandin, lendir, bikarbonat, dan aliran darah ke mukosa yang mempengaruhi mukosa saluran pencernaan.

Cedera pada mukosa gaster dan duodenum terjadi ketika efek merusak dari asam gaster melebihi kemampuan pertahanan mukosa. Penghambatan sintesis prostaglandin endogen menyebabkan penurunan produksi mukosa pada epitel, sekresi bikarbonat, aliran darah mukosa, proliferasi epitel, dan resistensi epitel. Resistensi mukosa yang lebih rendah meningkatkan kejadian UP oleh faktor endogen seperti asam, pepsin dan

garam empedu serta faktor eksogen seperti NSAID, etanol dan agen berbahaya lainnya.

2.1.2 Etiologi dan faktor resiko Ulkus Peptikum

Etiologi dan faktor resiko UP antara yang paling sering adalah infeksi *H. Pylori*, NSAID dan *Stress Related Mucosal Damage*, sindrom Zollinger Ellison, keganasan, kemoterapi, penyakit chon pada gaster dan duodenum dan idiopatik.¹²

Beberapa faktor resiko dari UP antara lain: Umur, jenis kelamin, konsumsi alkohol, Perokok, Penggunaan obat-obatan dan beberapa penyakit yang secara langsung meningkatkan resiko terjadinya UP seperti gagal jantung dan diabetes.²

2.1.3 Komplikasi ulkus peptikum

Komplikasi utama dari UP yakni antara lain perdarahan, perforasi, penetrasi dan obstruksi. Komplikasi dapat terjadi pada pasien dengan ulkus gaster dengan etiologi apa pun.¹³

1. Perdarahan

Perdarahan adalah komplikasi UP yang paling sering terjadi dan insidensinya meningkat dibandingkan dengan perforasi. Ulkus peptikum yang disebabkan oleh *H. Pylori* atau NSAID berhubungan erat dengan tingkat mortalitas yang tinggi jika terjadi perdarahan ataupun perforasi. Populasi yang paling berisiko adalah lansia dan

mereka yang memiliki kondisi serius lainnya, seperti masalah jantung.

2. Perforasi

Perforasi adalah terciptanya lubang pada dinding saluran cerna, dapat menyebabkan keluarnya isi usus atau gaster ke dalam rongga perut. Hal ini dapat menyebabkan peritonitis akut yang menyebabkan rasa sakit yang hebat di daerah perut. Tingkat mortalitas kejadian perforasi adalah 6 - 14% meningkat pada pasien usia lanjut, penyakit penyerta yang berat, dan keterlambatan dalam diagnosis.

3. Obstruksi

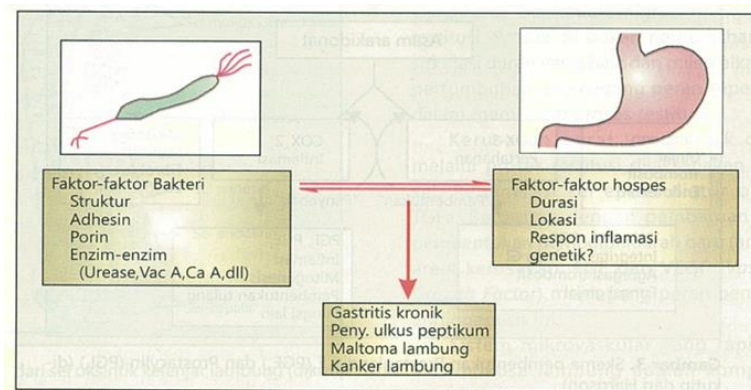
Pembengkakan serta pembentukan jaringan parut yang disebabkan oleh adanya ulkus gaster dapat membuat duodenum menyempit yang menyebabkan obstruksi gaster ke duodenum. Ketika hal ini terjadi pasien dapat mengalami muntah yang parah dan kemungkinan besar akan mengalami muntah darah.

2.2 Patogenesis UP yang diinduksi H. Pylori

Helicobacter Pylori merupakan bakteri yang hidup di gaster dan merupakan penyebab kedua tertinggi kejadian UP. Bakteri ini dapat hidup dalam suasana gaster yang asam karena adanya flagel yang dapat meningkatkan motilitasnya dan mampu memproduksi urease yang dapat menghidrolisis urea menjadi karbondioksida dan amonia sehingga mampu bertahan hidup dalam lingkungan

asam. *Helicobacter Pylori* dapat terikat/melekat erat pada sel-sel epitel melalui berbagai komponen permukaan bakteri.¹⁴

Infeksi bakteri H. Pylori dapat menimbulkan pangastritis kronik diikuti atrofi sel mukosa korpus dan kelenjar, metaplasia intestinal dan hipoasiditas. Proses ini dipengaruhi oleh faktor host, lamanya infeksi (respon inflamasi, genetik), bakteri (virulensi, struktur, adhesin, porins, enzim) dan lingkungan (asam gaster, NSAID, empedu dan faktor iritan lainnya) dan terbentuklah gastritis kronik, ulkus, *mucosal associated lymphoid tissue* (MALT) limfoma dan kanker gaster.⁵



Gambar 1. Faktor yang mempengaruhi kerusakan gastroduodenal.¹⁵

Setelah memasuki saluran cerna, bakteri H. Pylori kemudian masuk ke dalam lapisan mukosa. Produksi urease dan motilitas sangat penting dan berperan pada langkah awal infeksi ini. Urease menghidrolisis urea menjadi karbondioksida dan ammonia, sehingga H. Pylori mampu bertahan dalam lingkungan yang asam. Motilitas bakteri sangat penting pada kolonisasi dan flagel H. Pylori yang bisa beradaptasi pada lipatan mukosa gaster.¹⁵

Bakteri yang berkolonisasi terutama pada antrum menyebabkan gastritis, sehingga terjadi kerusakan pada sel D yang berfungsi untuk memproduksi somatostatin, dimana somatostatin ini bersifat menekan produksi gastrin. Akibat kerusakan sel D ini, produksi somatostatin menurun sehingga produksi gastrin akan meningkat yang akibatnya merangsang sel-sel parietal untuk mengeluarkan asam gaster berlebihan. Asam gaster yang masuk ke dalam duodenum akan mengakibatkan duodenitis (kronik aktif) yang kemudian dapat berlanjut menjadi ulkus duodenum.¹⁵

2.3 Patogenesis UP yang Diinduksi NSAID

Ada tiga mekanisme NSAID merusak mukosa GI yaitu melalui mekanisme penghambatan enzim COX-1 dan prostaglandin gastroprotektif, efek toksik terhadap permeabilitas membran dan produksi mediator pro inflamasi tambahan.

1. Penghambatan COX-1 dan Gastroprotective prostaglandin.

Ada dua isoform COX yakni COX-1 dan COX-2 yang memiliki fungsi yang berbeda. COX-1 berfungsi melindungi mukosa gaster dengan cara menghasilkan prostaglandin, yang bersifat melindungi lapisan gaster dari asam yang disekresikan, mempertahankan aliran darah di mukosa gaster dan menghasilkan bikarbonat. Sedangkan Isoform COX-2 dipicu oleh kerusakan sel, berbagai sitokin pro inflamasi dan faktor tumor yang diturunkan.

Gastropati yang diinduksi oleh NSAID umumnya disebabkan oleh penghambatan COX-1 oleh NSAID.⁶

2. Permeabilitas Membran.

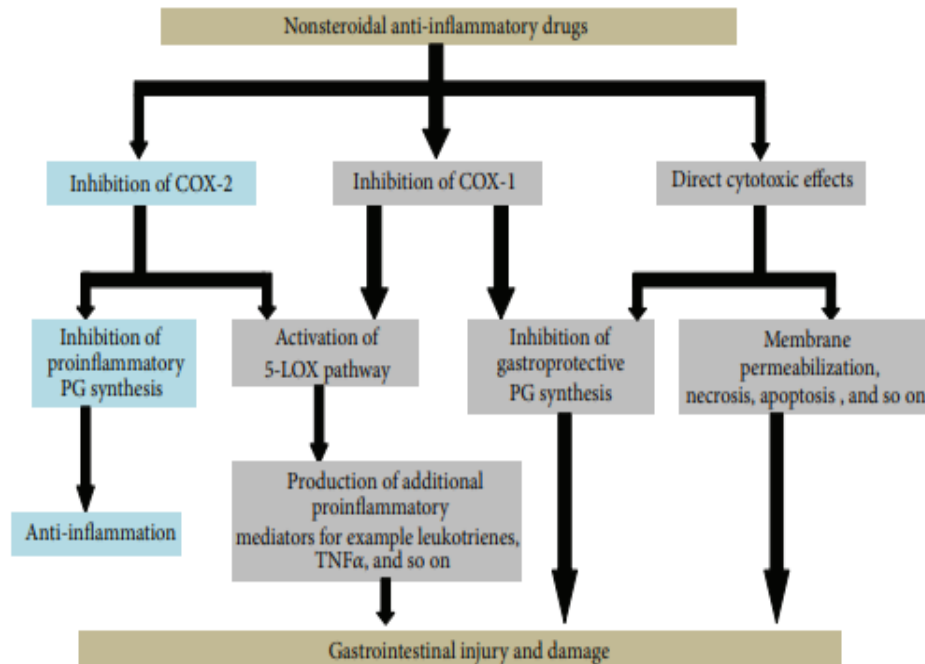
NSAID memiliki efek sitotoksik pada sel mukosa gaster yang dapat menyebabkan kerusakan pada mukosa gaster. Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa sitotoksik langsung ini tidak bergantung pada penghambatan aktivitas COX. Kerusakan semacam ini telah dilaporkan dalam kasus penggunaan NSAID seperti Aspirin yang mengakibatkan terjadinya akumulasi NSAID yang terionisasi, sebuah fenomena yang disebut "ion trapping", hal ini mengakibatkan terjadinya peningkatan permeabilitas membran yang menyebabkan gangguan pada penghalang epitel. NSAID juga mampu menginduksi nekrosis dan apoptosis pada sel mukosa gaster.⁶

3. Produksi Mediator Pro inflamasi Tambahan.

Penghambatan sintesis prostaglandin oleh NSAID menyebabkan aktivasi jalur lipoxigenase dan peningkatan sintesis leukotriene yang menyebabkan terjadinya inflamasi dan iskemik jaringan yang berujung pada kerusakan dari mukosa gaster.

Selain itu, terjadi peningkatan produksi mediator pro inflamasi seperti faktor nekrosis tumor, hal ini akan menyebabkan oklusi dari pembuluh darah kecil gaster yang menyebabkan berkurangnya aliran darah serta pelepasan

radikal bebas yang dibawa oleh oksigen. Radikal bebas yang dibawa oleh oksigen ini akan bereaksi dengan asam lemak tak jenuh pada mukosa gaster yang menyebabkan peroksidase lipid dan kerusakan jaringan.⁶



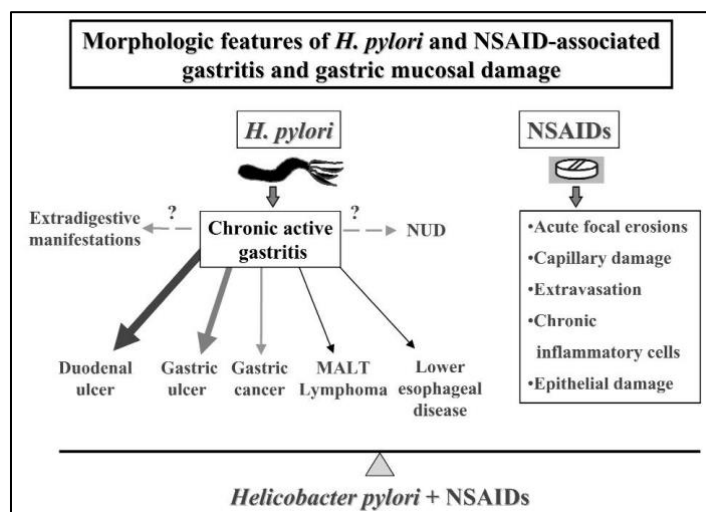
Gambar 2. Mekanisme Kerusakan Gastrointestinal Yang Diinduksi NSAID⁶

2.4 Interaksi antara penggunaan NSAID dan infeksi *H. Pylori* dengan kejadian UP

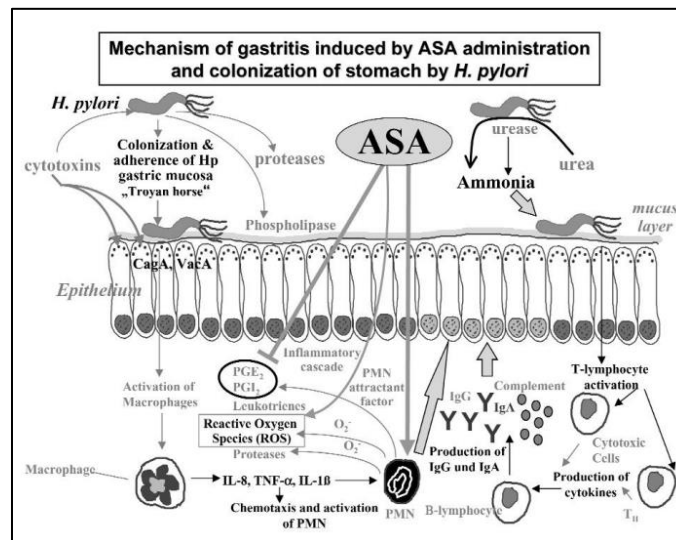
Helicobacter pylori merupakan salah satu penyebab utama gastritis kronis dan faktor risiko utama terjadinya ulkus peptik. Berbagai faktor patogen yang berasal dari *H. Pylori* yang terlibat dalam kerusakan mukosa gaster adalah sitotoksin yang dilepaskan oleh *H. Pylori* yang mengekspresikan protein *Vacuolating Cytotoxin A (vacA)* dan *Cytotoxin-Associated Gene A (cagA)*, lipopolisakarida, peningkatan produksi radikal bebas dan amonia yang

merupakan produk urease dari kuman *H. Pylori*. Infeksi menginduksi reaksi inflamasi pada mukosa gaster dengan melepaskan sitokin pro inflamasi yang berlebihan. Proses menyebabkan ekspresi berlebih dari mRNA COX-2 yang menyebabkan peningkatan biosintesis prostaglandin endogen di mukosa gaster.¹⁶

Mekanisme terjadinya ulkus peptik yang disebabkan oleh NSAID seperti aspirin (ASA) dan *H. Pylori* yang berkolonisasi pada mukosa gaster berawal dari ASA yang menarik sel *polymorphonuclear* (PMN) dan memicu *Produksi Reactive Oxygen* (ROS) dan menghambat prostaglandin yang dihasilkan oleh enzim COX (PGE2 dan PGI2). *H. Pylori* bertindak sebagai "*Troyan horse*" menempel pada kompartemen permukaan sel epitel kemudian mensekresikan sitotoksin dan amonia yang bertanggung jawab atas pertumbuhan bakteri pada lingkungan asam serta memicu aktivasi neutrofil dan respon inflamasi yang dimediasi oleh sitokin pro inflamasi (IL-8, TNF- α , dan IL-1 β).¹⁶



Gambar 3. Konsekuensi dari reaksi konkomitan dari *H. Pylori* dan NSAID dalam mekanisme gastropati.¹⁶



Gambar 4. Mekanisme akut dan kronis yang disebabkan oleh NSAID seperti aspirin (ASA).¹⁶

Sejumlah penelitian mengemukakan bahwa *H. Pylori* dan NSAID merupakan faktor risiko independen terbentuknya ulkus. Secara teoritis, pengguna NSAID dengan *H. Pylori* positif akan mempercepat pembentukan ulkus. Penelitian yang dilakukan oleh Zapta dkk melaporkan bahwa kejadian ulkus peptik lebih cepat terjadi pada mereka dengan penggunaan NSAID dengan *H. Pylori* positif dibandingkan hanya penggunaan NSAID saja.¹⁷

Penelitian lain yang mendukung efek sinergis antara NSAID dan *H. Pylori* yakni sebuah meta-analisis mencakup 463 studi yang mengevaluasi hubungan antara infeksi *H. Pylori* dan penggunaan NSAID dimana ditemukan frekuensi yang lebih tinggi UP pada pengguna NSAID yang positif *H. Pylori* (41,7%) dibandingkan dengan pengguna yang memiliki *H. Pylori* negatif (25,9%). Kejadian UP 3,5 kali lebih tinggi pada pengguna NSAID dengan *H. Pylori* positif.¹⁸