

TESIS

**Prevalensi *Cytotoxin Associated Gene A (CagA)*
Pada Pasien *Helicobacter Pylori* Yang Menjalani
Pemeriksaan Endoskopi Saluran Cerna Atas**

Disusun dan diajukan oleh

Jimmi Diwindang Putra

C015181002



PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp-1)

PROGRAM STUDI ILMU PENYAKIT DALAM

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2023

**Prevalensi Cytotoxin Associated Gene A (CagA)
Pada Pasien Helicobacter Pylori Yang Menjalani
Endoskopi Saluran Cerna Atas**

*Prevalence of Cytotoxin Associated Gene A (CagA)
in Helicobacter Pylori Patients Undergoing
Upper Gastrointestinal Endoscopy*

TESIS

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

**Program Studi
Ilmu Penyakit Dalam**

Disusun dan diajukan oleh:

Jimmi Diwindang Putra

C015181002

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp-1) PROGRAM STUDI
ILMU PENYAKIT DALAM FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN MAKASSAR**

2023

LEMBAR PENGESAHAN TESIS

**PREVALENSI CYTOTOXIN ASSOCIATED GENE A (*CagA*) PADA PASIEN
HELICOBACTER PYLORI YANG MENJALANI ENDOSKOPI SALURAN CERNA ATAS**

**PREVALENCE OF CYTOTOXIN ASSOCIATED GENE A (*CagA*) IN HELICOBACTER
PYLORI PATIENS UNDERGOING UPPER GASTRONITESTINAL ENDOSCOPY**

Disusun dan diajukan oleh :

JIMMI DIWINDANG PUTRA

Nomor Pokok : C015181002

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 20 Juni 2023
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui

Pembimbing Utama



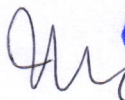
Dr. dr. Nu'man AS Daud, SpPD, K-GEH

Pembimbing Pendamping



dr. Susanto Hendrakusuma, Sp. PD, K-GEH

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. Jimmi Diwindang Putra

NIM : C015181002

Program Studi : Ilmu Penyakit Dalam

Menyatakan dengan ini bahwa Tesis dengan judul : “Prevalensi Cytotoxin Associated Gene A Pada Pasien Helicobacteri Pylori yang Menjalani Endoskopi Saluran Cerna Atas” adalah karya saya sendiri dan tidak melanggar hak cipta lain. Apabila di kemudian hari Tesis karya saya ini terbukti sebagian atau keseluruhannya adalah hasil karya orang lain yang saya pergunakan dengan cara melanggar hak cipta pihak lain, maka saya bersedia menerima sanksi.

Makassar, 19 Juni 2023

Yang menyatakan,



dr. Jimmi Diwindang Putra

**Prevalensi Cytotoxin Associated Gene A (CagA)
Pada Pasien Helicobacter Pylori Yang Menjalani
Endoskopi Saluran Cerna Atas**

*Prevalence of Cytotoxin Associated Gene A (CagA)
in Helicobacter Pylori Patients Undergoing
Upper Gastrointestinal Endoscopy*

TESIS

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

**Program Studi
Ilmu Penyakit Dalam**

Disusun dan diajukan oleh:

Jimmi Diwindang Putra

C015181002

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp-1) PROGRAM STUDI
ILMU PENYAKIT DALAM FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN MAKASSAR**

2023

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 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 atas kesempatan yang diberikan untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis di bidang Ilmu Penyakit Dalam dan selaku Sekretaris Program Studi Departemen Ilmu Penyakit Dalam sekaligus gurudan orang tua saya selama menjalani pendidikan sejak masuk hingga saat ini. Terima kasih karena senantiasa membimbing, mengarahkan, mengayomi, dan selalu membantu saya dalam melaksanakan pendidikan selama ini, serta selalu memberikan jalan keluar di saat saya menemukan kesulitan selama menjalani proses pendidikan di Departemen Ilmu Penyakit Dalam.
3. **dr. Uleng Bahrin, Sp.PK(K), Ph.D** Koordinator PPDS Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin bersama staf yang senantiasa memantau kelancaran Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Penyakit Dalam.
4. **Prof. Dr. dr. A. Makbul Aman, Sp.PD, K-EMD** dan **Prof. Dr. dr. Syakib Bakri, Sp.PD, K-GH** Ketua dan Mantan Ketua Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, atas keilmuannya untuk 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 dan suri tauladan untuk saya selama ini.

5. **Dr. dr. Hasyim Kasim, Sp.PD, K-GH** dan **Dr. dr. Harun Iskandar, Sp.PD, K-P, Sp.P** selaku Mantan Ketua Program Studi Sp-I dan Ketua Program Studi Sp-1 terpilih Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK Unhas yang senantiasa memberikan motivasi, membimbing dan mengawasi kelancaran proses pendidikan selama saya mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis Penyakit Dalam.
6. **DR. dr. Nu'man As Daud, SpPD, K-GEH** selaku Pembimbing 1 dalam Penelitian ini yang senantiasa memberikan motivasi, masukan dan selalu sabar dalam membimbing saya selama proses pembuatan tesis ini. Terima kasih karena telah menjadi sosok guru yang berharga dan sosok orang tua yang berdedikasi tinggi serta senantiasa mencurahkan ilmunya kepada saya.
7. **dr. Susanto Hendra Kusuma, Sp.PD, K-GEH** selaku pembimbing 2 dalam Penelitian ini yang senantiasa memberikan motivasi, masukan dan selalu sabar dalam membimbing saya selama proses pembuatan tesis ini. Terima kasih karena telah menjadi sosok guru yang berharga dan senantiasa mencurahkan ilmunya kepada saya
8. **Prof. DR. dr. Syakib Bakri, Sp.PD, K-GEH** selaku Pembimbing Akademik yang senantiasa memberikan motivasi, membimbing dan mengawasi kelancaran proses pendidikan selama saya mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis Penyakit Dalam.
9. **dr. Wasis Udaya, Sp.PD, K-GER** dan **dr. Agus Sudarso, Sp.PD, K-GER** selaku dosen pembimbing yang senantiasa memberikan motivasi, membimbing dan mengawasi kelancaran proses pendidikan selama saya mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis Penyakit Dalam.

10. 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.
11. **Dr. Dr. Andi Alfian Zainuddin. M.KM** selaku konsultan statistik atas kesediaannya membimbing dan mengoreksi dalam proses penyusunan karya akhir ini.
12. **Para penguji:** Prof. Dr. dr. Syakib Bakri, Sp.PD, K-GH; Prof. Dr. Dr. Makbul Aman Sp.PD, K-EMD; Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD, K-GH, Sp.GK.
13. Para Direktur dan Staf RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo, RS UNHAS, RS Akademis, RS Ibnu Sina, RSI Faisal, RS Stella Maris, RSUD Maba Kota Halmahera Timur, atas segala bantuan fasilitas dan kerjasamanya selama ini.
14. Para pegawai Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK Unhas yang saya cintai dan selalu repotkan selama saya menjalani proses pendidikan sejak saya semester satu hingga sekarang. Kepada Pak Udin, Kak Tri, Kak Maya, Kak Yayuk, Kak Hari, Ibu Fira, serta Pak Razak, terima kasih sudah sabar direpotkan oleh saya dan terima kasih bantuannya selama ini.
15. Kepada Sahabat dan Saudara bagi ku dr. Muhammad Yusuf Irianto Sp.PD, Its The Best dalam segala hal.
16. Kepada teman-teman angkatan saya tercinta dan terbaik, Angkatan Juli 2018. Berkat kalian semua, saya bisa menjadi saya yang sekarang, menjadi pribadi yang lebih baik. Terima kasih karena telah percaya dan telah menjadi saudara saya selama ini, menjadi keluarga yang selalu mendukung saya.
17. Seluruh teman sejawat para peserta PPD Ilmu Penyakit Dalam FK UNHAS atas bantuan, jalinan persaudaraan dan kerjasamanya selama ini

Pada saat yang berbahagia ini, tidak lupa saya ingin menyampaikan rasa hormat dan penghargaan setinggi-tingginya kepada kedua orang tua saya, Ayah Ibu saya tercinta – Johannes Ferendi Limbergh dan Endang Sri Mayang Wulan dan alm. Bambang Eko Gunawan, Bc.Hk dan Dra. Dwi Rini Wulandari selaku mertua yang tidak henti-hentinya memberikan cinta, doa dan dukungannya selama ini, juga kepada om dan tante saya, Agus Sudiro Wibowo SE, Ak, M.si dan Ulfah Nailatun Najah SH dan yang tersayang istriku dr. Tulus Dyah Anggraeni Sp.DV atas dukungan moril dan materil serta 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 Allah SWT selalu melimpahkan rahmat dan petunjuk-Nya kepada kita semua. Amin.

Makassar, 19 Juni 2023

Jimmi Diwindang Putra

ABSTRAK

**Jimmi Diwindang Putra : Prevalensi Cytotoxin Associated Gene A (CagA)
Pada Pasien Helicobacter Pylori Yang Menjalani
Endoskopi Saluran Cerna Atas
(dibimbing oleh Nu'man as Daud)**

Latar belakang: *Helicobacter pylori* adalah bakteri mikroaerofilik gram negatif, heterogen, berbentuk spiral, berflagel, yang menginfeksi lapisan epitel lambung dan penyebab beberapa penyakit gastroduodenal, seperti gastritis kronis, ulkus lambung, dan karsinoma lambung.⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾ *Helicobacter pylori* menghasilkan enzim urease yaitu *Cytotoxin associated gene A* (CagA) yang menyebabkan gangguan pada gastroduodenal. Pada sebagian besar populasi yang terinfeksi *Helicobacter pylori* menyebabkan gastritis tanpa gejala. Hubungan antara *Helicobacter pylori* dan CagA dengan peningkatan risiko karsinoma lambung pertama kali dilaporkan pada tahun 1995.

Tujuan: Mengetahui prevalensi dan derajat kerusakan mukosa lambung yang disebabkan oleh virulensi CagA *Helicobacter pylori* berdasarkan pemeriksaan histopatologi pada pasien yang menjalani endoskopi saluran cerna atas di RSUP Wahidin Sudirohusodo Makassar.

Subjek dan Metode: Penelitian potong lintang yang melibatkan subjek yang menjalani pemeriksaan endoskopi saluran cerna atas dengan hasil pemeriksaan Patologi Anatomi *Helicobacter pylori* positif di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar. Derajat kerusakan mukosa lambung diukur dengan kriteria *Update Sydney System*.

Hasil : Dari 38 subyek yang menjalani pemeriksaan endoskopi dan *Helicobacter pylori* positif, 19 subjek pria dan 19 subjek perempuan dengan rerata umur 48,32 tahun, didapati subjek dengan *Helicobacter pylori* CagA(+) derajat *severe* 2 subjek (5,3%) dan CagA(-) derajat *moderate* 24 subjek (66,7%) dan *mild* 12 subjek (33,33%). Didapatkan hasil 100% pada subjek CagA(+) dengan derajat kerusakan mukosa *severe* hasil pemeriksaan histopatologi

Kesimpulan : CagA(+) *Helicobacter pylori* 100% didapatkan derajat kerusakan mukosa *severe* dari hasil pemeriksaan histopatologi

ABSTRACT

Jimmi Diwindang Putra : Prevalence of Cytotoxin Associated Gene A (CagA) in Patients Undergoing Upper Gastrointestinal Endoscopy Examination (Supervised by Nu'man As Daud)

Background: *Helicobacter pylori* is a gram-negative, heterogeneous, spiral-shaped, flagellated microaerophilic bacterium that infects the epithelial lining of the stomach and causes several gastroduodenal diseases, such as chronic gastritis, gastric ulcers, and gastric carcinoma. ⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾ *Helicobacter pylori* produces a urease enzyme, cytotoxin-associated gene A (CagA), which causes gastroduodenal disorders. In most of the population, infection with *Helicobacter pylori* causes asymptomatic gastritis. The relationship between *Helicobacter pylori* and CagA and an increased risk of gastric carcinoma was first reported in 1995.

Objective: To determine the prevalence and degree of gastric mucosal damage caused by CagA *Helicobacter pylori* virulence based on histopathological examination in patients undergoing upper gastrointestinal endoscopy at Wahidin Sudirohusodo General Hospital.

Subjects and Methods: A cross-sectional study involving subjects undergoing upper gastrointestinal endoscopy with positive *Helicobacter pylori* pathological anatomy examination results at Wahidin Sudirohusodo General Hospital. The degree of gastric mucosal damage was measured by the Update Sydney System criteria.

Results: Of the 38 subjects who underwent endoscopy and were positive for *Helicobacter pylori*, 19 male subjects and 19 female subjects with an average age of 48.32 years, subjects with *Helicobacter pylori* CagA (+) severe degree 2 subjects (5.3%) and CagA were found (-) moderate degree 24 subjects (66.7%) and mild 12 subjects (33.33%). 100% results were obtained in CagA+ subjects with a severe degree of mucosal damage on histopathological examination results.

Conclusion: CagA+ *Helicobacter pylori* 100% obtained the degree of severe mucosal damage from the results of histopathological examination.

DAFTAR ISI

Sampul	
Kata Pengantar	
Abstrak	
Daftar Isi	iii
Daftar Gambar	vi
Daftar Tabel	vii
Daftar Singkatan	viii
BAB I PENDAHULUAN	
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.4 Manfaat Penelitian	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
2.1 <i>Helicobacter Pylori</i>	6
2.2 Cytotoxyn Associated Gen A (CagA)	9
2.3 Patomekanisme kelainan gastroduodenal akibat infeksi <i>Helicobacter Pylori</i>	11
2.4 Gastritis	14
2.4.1. Definisi	14
2.4.2. Klasifikasi Gastritis	15

2.5 Pemeriksaan Histopatologi Berdasarkan Kriteria Update Sydney System	18
BAB III KERANGKA TEORI DAN HIPOTESIS PENELITIAN	
3.1 Kerangka Teori	23
3.2 Kerangka Konsep	24
3.3 Variabel Penelitian	24
3.4 Hipotesis Penelitian	24
BAB IV METODE PENELITIAN	
4.1 Desain Penelitian	25
4.2 Waktu dan Tempat Penelitian	25
4.3 Populasi dan Sampel Penelitian	25
4.4 Kriteria Inklusi dan Eksklusi Penelitian	25
4.5 Perkiraan Besar Sampel	26
4.6 Metode Pengambilan Sampel	26
4.7 Analisa Data	27
4.8 Definisi Operasional dan Kriteria Objektif	27
4.9 Etik Penelitian	31
4.10 Alur Penelitian	33
BAB V HASIL PENELITIAN	
5.1 Karakteristik Subjek Penelitian	34
5.2 <i>Cytotoxin associated gen A</i> dengan Hasil Histopatologi	36

5.3 <i>Cytotoxin associated gen A</i> dengan Temuan Hasil Endoskopi	42
BAB VI PEMBAHASAN PENELITIAN	
6.1 Karakteristik Subjek Penelitian	38
6.2 CagA dengan Hasil Histopatologi	39
6.3 CagA dengan Temuan Hasil Endoskopi	43
BAB VII PENUTUP	
7.1 Ringkasan	45
7.2 Kesimpulan	46
7.3 Saran	46
DAFTAR PUSTAKA	47

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.2.1.	CagA positif yang diambil dari antrum dan corpus	10
Gambar 2.3.1.	Faktor yang mempengaruhi kejadian kelainan gastroduodenal	12
Gambar 2.5.1.	Kelenjar di gaster yang normal dan atrofi	19
Gambar 2.5.2.	Analog visual dari penilaian Update Sydney System	20
Gambar 2.5.3.	Gradasi gambar atrofi secara visual menurut Update Sydney System	21
Gambar 3.1.	Kerangka Teori	23
Gambar 4.10.	Alur Penelitian	33

DAFTAR TABEL

Tabel 2.5.	Kriteria <i>Grading</i> Biopsi Gaster (Update Sydney System)	21
Tabel 4.8.1.	Kriteria Forrest	28
Tabel 4.8.2.	Kriteria <i>Grading</i> Biopsi Gaster (Update Sydney System)	29
Tabel 5.1.	Karakteristik Subjek Penelitian	35
Tabel 5.2.	CagA dengan Hasil Histopatologi	36
Tabel 5.3	<i>Cytotoxin associated gen A</i> dengan Temuan Endoskopi	37

DAFTAR SINGKATAN

AP	Activator Protein
HP	Helicobacter Pylori
IL	Interleukin
OR	Odds Ratio
ASR	Age Standardized Rate
kDa	Kilo dalton
MHC	Major Histocompatibility Complex
PAI	Pathogeniticy Island
BabA	Blood group antigen-binding Adhesin
CagA	Cytotoxin Associated Gen A
DupA	Duodenal ulcer-promoting Gene A
HpaA	Helicobacter pylori adhesin A
IceA	Induced by contact with epithelium
OipA	Outer inflammatory protein A
VacA	Vacuolating Cytotoxin A
MALT	Mucosal Associated Lymphoid Tissue
Nf-kB	Nuclear Factor-kB
OAINS	Obat Anti Inflaaso Non-Steroid
SFK	<i>Src Family Kinase</i>
SHP2	Src Homology-2 containing Phosphatase 2

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Campylobacter Pyloridis ditemukan pada tahun 1982 oleh Warren dan Marshall dan berganti nama menjadi *Helicobacter Pylori* tahun 1989. *Helicobacter pylori* adalah bakteri mikroaerofilik gram negatif, heterogen, berbentuk spiral, berflagel, yang menginfeksi lapisan epitel lambung dan penyebab beberapa penyakit gastroduodenal, seperti gastritis kronis, ulkus lambung, dan karsinoma lambung.⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾ Penemuan ini menghasilkan perubahan dari penyakit yang dulunya sulit dan menjadi penyakit yang dapat disembuhkan dengan antibiotik, meskipun dengan kekhawatiran akan meningkatnya resistensi antibiotik.⁽³⁾

Prevalensi tinggi di sebagian besar negara berkembang seperti Afrika dan Asia Timur dimana umumnya terkait dengan status sosial ekonomi. Faktor sosial ekonomi mencerminkan tingkat higiene, sanitasi, kepadatan hunian, dan jenjang pendidikan. Mekanisme penularan infeksi ini terjadi melalui beberapa rute yaitu fecal-oral, oral-oral, faktor dari lingkungan melalui konsumsi air atau makanan yang terkontaminasi.⁽³⁾⁽⁴⁾⁽⁵⁾⁽⁶⁾⁽⁷⁾

Hubungan antara *Helicobacter pylori* dan karsinoma lambung telah diteliti sejak tahun 1991 – 1994. Institut Kesehatan Nasional Amerika Serikat melaporkan pada tahun 1994 bahwa *Helicobacter pylori* merupakan penyebab utama penyakit

tukak lambung dan harus dilakukan pengobatan. Marshall dan Warren dianugerahi Hadiah Nobel pada tahun 2005 menemukan peran *Helicobacter pylori* dalam penyakit gastritis dan tukak lambung.⁽⁸⁾

Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) melalui Divisi Badan Internasional khusus untuk penelitian Karsinoma, melaporkan bahwa *Helicobacter pylori* bersifat karsinogenik pada manusia, yang kemudian diperkuat kembali temuan tersebut dengan data epidemiologi pada tahun 2009.⁽⁷⁾

Di Indonesia, berdasarkan GLOBOCAN 2018, prevalensi infeksi *Helicobacter pylori* dan angka kejadian karsinoma lambung rendah, Indonesia dikategorikan sebagai negara dengan risiko karsinoma lambung rendah dengan *age-standardized rate* (ASR) sebesar 1,22/100.000 dimana didapatkan infeksi *Helicobacter pylori* pada kasus ulkus duodenum sebesar 2,3%, ulkus gaster 11,4%, dan karsinoma lambung 0,9%. Penelitian Miftahussurur dkk melaporkan di negara Malaysia, prevalensi infeksi *Helicobacter pylori* dan angka kejadian karsinoma lambung dengan ASR 5,2.⁽⁴⁾ Warren & Marshall mengatakan bahwa *Helicobacter pylori* adalah penyebab gastritis kronis yang paling sering ditemukan di seluruh dunia.⁽⁹⁾

Helicobacter pylori memiliki kemampuan untuk melekat pada mukosa lambung, hidup dalam kondisi asam dan memiliki kemampuan untuk invasi secara intraseluler.⁽³⁾ *Helicobacter pylori* menghasilkan enzim urease yaitu *Cytotoxin associated gene A* (CagA) yang menyebabkan gangguan pada gastroduodenal. Pada sebagian besar populasi yang terinfeksi *Helicobacter pylori* menyebabkan

gastritis tanpa gejala. Hubungan antara *Helicobacter pylori* dan CagA dengan peningkatan risiko karsinoma lambung pertama kali dilaporkan pada tahun 1995.⁽²⁾⁽³⁾⁽¹⁰⁾

Sebuah studi meta-analisis melaporkan bahwa infeksi *Helicobacter pylori* sangat terkait dengan karsinoma lambung, dengan odds ratio (OR) 3,00 dan 95% CI 2,42 hingga 3,72. Pada semua kasus ulkus peptik dan karsinoma lambung di Indonesia, 97,7% merupakan *Cytotoxin associated gen A* positif (CagA(+)).⁽⁴⁾⁽⁵⁾

Helicobacter pylori hingga saat ini masih menjadi masalah kesehatan di Indonesia. Hal ini perlu kejelasan karena konsekuensinya menyangkut penatalaksanaan dan pencegahan di masyarakat yang memerlukan biaya yang tidak sedikit. Secara khusus perlu data terkait hubungan antara infeksi *Helicobacter pylori* dengan lesi gastroduodenal dan selanjutnya dengan kejadian karsinoma lambung. Bila hubungan tersebut dapat dibuktikan dan dapat ditentukan pada kelompok masyarakat dengan resiko tinggi, maka kemungkinan untuk dilakukan usaha preventif seperti vaksinasi sebagai pencegahan primer maupun terapeutik.

Berdasarkan latar belakang diatas, peneliti tertarik untuk melakukan penelitian Prevalensi *Cytotoxin Associated Gene A* (CagA) pada pasien *Helicobacter pylori* yang menjalani endoskopi saluran cerna atas.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang masalah diatas, dapat dirumuskan pertanyaan sebagai berikut : Bagaimana virulensi *Cytotoxin Associated Gene A* (CagA) pada pasien *Helicobacter pylori* terhadap kerusakan mukosa lambung pada pasien yang menjalani endoskopi saluran cerna atas.

1.3 Tujuan Penelitian

1. Untuk mengetahui prevalensi dari *Cytotoxin Associated Gene A* (CagA) pada pasien *Helicobacter pylori* yang menjalani endoskopi saluran cerna atas di RSUP Wahidin Sudirohusodo Makassar.
2. Untuk mengetahui derajat kerusakan mukosa lambung yang disebabkan oleh virulensi *Cytotoxin Associated Gene A* (CagA) *Helicobacter pylori* pada pemeriksaan histopatologi.

1.4 Manfaat Penelitian

a. Manfaat Teoretis

1. Mengetahui prevalensi *Cytotoxin Associated Gene A* (CagA) *Helicobacter pylori* di Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo kota Makassar
2. Mengetahui virulensi *Cytotoxin Associated Gene A* (CagA) *Helicobacter pylori* yang menyebabkan peningkatan derajat kerusakan mukosa saluran cerna atas dari gambaran histopatologi.

b. Manfaat Aplikatif

1. Menjadi bahan informasi yang berguna untuk penelitian kesehatan mengenai adanya virulensi *Cytotoxin Associated Gene A* (CagA) *Helicobacter pylori* yang menyebabkan kerusakan mukosa lambung
2. Memberikan informasi prevalensi *Cytotoxin Associated Gene A* (CagA) *Helicobacter pylori* pada semua temuan pemeriksaan endoskopi saluran cerna atas. Sehingga dapat memberikan edukasi dan pencegahan dini kepada masyarakat
3. Menambah wawasan dan bahan referensi tentang *Cytotoxin Associated Gene A* (CagA) *Helicobacter pylori* pada temuan pemeriksaan histopatologi dan endoskopi saluran cerna atas, sehingga dapat menjadi referensi dan masukan untuk penelitian lebih lanjut.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 *Helicobacter Pylori*

Helicobacter Pylori adalah bakteri patogen gram negatif berbentuk batang/spiral dengan ukuran sekitan 3 nm dan diameter 0,5 nm, mikoerofilik berflagela hidup pada permukaan epitel, dan mengandung enzim urease yang dapat menghidrolisis urea menjadi amonia dan karbondioksida sehingga bakteri ini dapat bertahan hidup di kondisi asam, patogen ini hidup di antrum dan dapat migrasi ke proksimal lambung hingga menjadi suatu dorman bakteri. Bakteri ini merupakan family genus dari *Campylobacter* yang digambarkan pertama kali oleh Warren dan Marshall pada tahun 1982 yang ditularkan secara feko-oral atau oral-oral.⁽²⁾⁽³⁾⁽⁷⁾⁽¹²⁾

Prevalensi infeksi *Helicobacter pylori* di negara berkembang lebih tinggi dibandingkan dengan negara maju. Prevalensi pada populasi di negara maju sekitar 30-40%, sedangkan di negara berkembang mencapai 80-90% dimana dari jumlah tersebut hanya sekitar 10-20% yang akan berkembang menjadi penyakit gastroduodenal. Berdasarkan usia, di Indonesia menunjukkan proporsi sebesar 36-46,1% dengan jumlah 5,3-15,4% pada kelompok usia muda dibawah 5 tahun sehingga dapat diduga infeksi pada usia dini berperan sebagai faktor resiko timbulnya degenrasi maligna pada usia lebih lanjut.⁽¹³⁾

Data penelitian di Indonesia menunjukkan bahwa prevalensi tukak petik berdasarkan endoskopi berkisar antara 5,78% di Jakarta sampai 16,91% di Medan.

Pada kelompok pasien dispepsia non ulkus, prevalensi infeksi *Helicobacter pylori* dilaporkan berkisar antara 20-40% dengan metode diagnostik yang berbeda yaitu serologi, kultur, dan histopatologis. Angka tersebut memberi gambaran bahwa pola infeksi di Indonesia tidak terjadi pada usia dini tetapi pada usia yang lebih lanjut tidak sama dengan pola negara berkembang lain seperti di Afrika.⁽⁴⁾

Bakteri ini memproduksi adhesin untuk menempel pada mukosa usus. dan memiliki kemampuan untuk memproduksi enzim protease, katalase, dan fosfolipase yang dapat merusak pertahanan mukosa lambung sehingga menyebabkan peradangan kronis.⁽⁵⁾⁽⁷⁾

Helicobacter pylori menyebabkan inflamasi melalui berbagai jalur, yang diinduksi baik dari dalam sel epitel lambung dan sistem imunologi. Molekul inflamasi seperti IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α sering ditemukan pada pasien yang terinfeksi *Helicobacter pylori*.⁽⁷⁾⁽¹⁴⁾⁽¹⁵⁾ Infeksi *Helicobacter pylori* dapat dibedakan yang menghasilkan CagA (CagA+) atau yang tidak menghasilkan CagA (CagA-). Dari 383 strain *Helicobacter pylori* yang diisolasi di Asia Tenggara, didapatkan 365 (95,3%) dengan CagA positif, dimana 199 (100%) dari Bhutan, 61 (96,8%) dari Indonesia, 64 (98,5%) dari Myanmar, dan 41 (73,2%) dari Bangladesh. Didapatkan pula 18 strain cagA-negatif dimana 2 berasal dari Indonesia, 1 dari Myanmar, dan 15 dari Bangladesh.⁽⁵⁾⁽⁷⁾

Terdapat beberapa faktor virulensi dari *Helicobacter pylori*, seperti *vacuolating cytotoxin A* (VacA), *cytotoxin-associated gene A* (CagA) dan *outer inflammatory protein A* (OipA), *duodenal ulcer-promoting gene A* (DupA),

induced by contact with epithelium (IceA). Faktor pengikat, seperti *blood group antigen-binding adhesin* (BabA), *Helicobacter pylori adhesin A* (HpaA) dan adhesin pengikat asam sialat (SabA) juga dianggap sebagai faktor virulensi *Helicobacter pylori*.⁽⁴⁾⁽⁷⁾⁽¹⁰⁾⁽¹⁶⁾

Helicobacter pylori tinggal di lapisan mukus yang melapisi epitel gaster. *Helicobacter pylori* mensekresikan faktor-faktor, peptida, dan lipopolisakarida yang bersifat kemotaktik terhadap neutrofil dan monosit. In vivo, infeksi *Helicobacter pylori* di mukosa gaster menginduksi produksi sitokin-sitokin IL-1 β , IL-6, IL-8 dan TNF- α . IL-1 atau TNF- α saja, maupun TNF- α bersinergis dengan IFN- γ menginduksi produksi IL-8 di sel gaster. Peningkatan produksi IL-8 bisa disebabkan infeksi *Helicobacter pylori* maupun sekunder dari peningkatan kadar IL-1 atau TNF- α . Produksi IL-8 oleh sel epitel gaster berkepanjangan dapat menyebabkan rekrutmen neutrofil dan limfosit ke jaringan yang terinfeksi.⁽⁷⁾⁽¹⁷⁾⁽¹⁸⁾

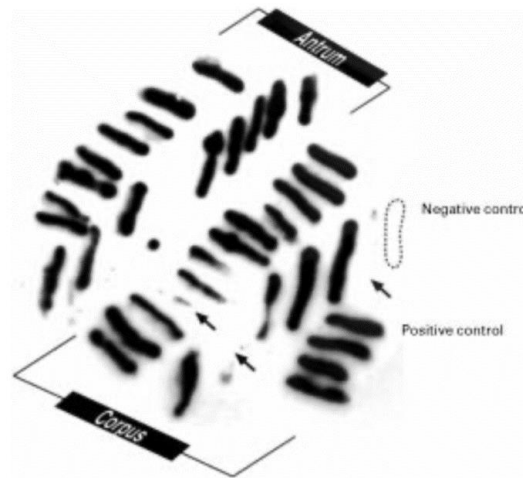
Helicobacter pylori diklasifikasikan kedalam kelas I bahan karsinogenik oleh Organisasi Kesehatan Dunia (WHO). *Helicobacter pylori* membawa faktor virulensi yang berbeda seperti urease, flagellar, vacuolating cytotoxin A (VacA), dan cytotoxinassociated gene A (CagA), yang memegang peranan penting dalam invasi, kolonisasi dan proliferasi. Variasi genetik cagA dan vacA berkaitan langsung dengan infeksi yang berat dari *Helicobacter pylori*.⁽¹⁴⁾⁽¹⁸⁾⁽¹⁹⁾

2.2 Cytotoxin Associated Gene A (CagA)

Cytotoxin Associated Gene A (CagA) adalah protein bakteri yang dapat menginduksi transformasi sel epitel dan mengubah polaritas sel.⁽²⁰⁾ CagA merupakan virulensi dari *Helicobacter pylori*, yang melibatkan kombinasi predisposisi genetik dari *host*, dan merupakan salah satu faktor penyebab ulkus peptik, penyebab tersering lainnya adalah penggunaan NSAID (10-20%)⁽²¹⁾. Perjalanan penyakit gastritis kronis pada pasien yang terinfeksi *Helicobacter Pylori*. biasanya dimulai dengan gastritis kronik superfisial, dan pada akhirnya dari kaskade seluler yang menghasilkan terjadinya karsinoma lambung.⁽²¹⁾⁽²²⁾

Keberadaan bakteri *Helicobacter pylori* di epitel lambung selalu dikaitkan dengan respon inflamasi mukosa, pasien dengan ulkus peptikum sebagian besar terinfeksi oleh strain sitotoksik, sedangkan pasien dengan gastritis kronis superfisial dan tanpa ulkus sebagian besar terinfeksi oleh strain non-sitotoksik. Hampir semua strain sitotoksik mengekspresikan protein yang bersifat imunogenik yang dikenal dengan CagA dan penelitian terbaru menunjukkan bahwa pasien dengan ulkus peptikum, lesi epitel lambung preneoplastik dan neoplastik lebih mungkin terinfeksi oleh *Helicobacter pylori* dengan CagA(+).⁽⁹⁾⁽¹¹⁾

Berbagai strain dari *Helicobacter pylori* menghasilkan *vacuolating cytotoxin*, mengandung cluster gen CagA yang dapat menginduksi IL-8. Protein CagA merupakan suatu petanda strain yang ulserogenik dan karsinogenik dengan ukuran yang bervariasi dari 130 - 145 kilo Dalton (kDa).⁽¹⁰⁾⁽¹¹⁾



Gambar 2.2.1 CagA positif yang diambil dari antrum dan corpus,

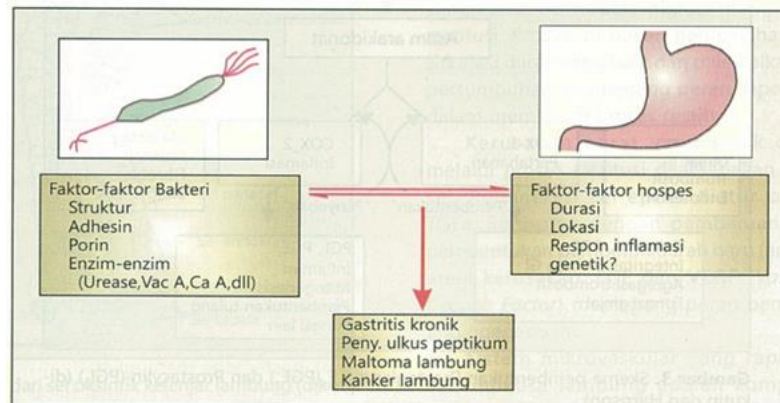
Panah menunjukkan CagA negatif.⁽¹¹⁾

Berdasarkan penelitian oleh Figura dkk, variabel yang secara independen yang berhubungan dengan proliferasi kelenjar lambung yaitu proporsi jumlah koloni CagA(+) *Helicobacter pylori* yang didapatkan berdasarkan pemeriksaan histopatologi. Frekuensi koloni CagA(+) *Helicobacter pylori* yang tinggi ditemukan di daerah atrofi lambung, sedangkan di daerah mukosa normal frekuensi koloni CagA(+) *Helicobacter pylori* sama dengan yang ditemukan di daerah mukosa yang meradang tanpa atrofi ($p < 0,001$). Infeksi kronis dengan CagA(+) *Helicobacter pylori* merupakan faktor risiko terjadinya karsinoma lambung.^(11,24)

2.3 Patomekanisme kelainan gastroduodenal akibat infeksi *Helicobacter Pylori*

Lambung sebagai reservoir / lambung makanan berfungsi menerima makanan/minuman, menggiling, mencampur dan mengosongkan makanan kedalam duodenum. Lambung dan duodenum yang selalu berhubungan dengan semua jenis makanan, minuman, obat-obatan akan mengalami iritasi kronik. Lambung dilindungi terhadap faktor iritan oleh lapisan mukosa epitel, tetapi beberapa faktor iritan seperti makanan minuman dan obat anti inflamasi non steroid (NSAID), alkohol, empedu yang dapat menimbulkan defek pada lapisan mukosa epitel dan terjadi difusi balik ion H^+ sehingga timbul gastritis akut / kronik dan tukak gaster.⁽³¹⁾

Infeksi kuman *Helicobacter pylori* akut 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 lambung, NSAID, empedu dan faktor iritan lainnya) dan terbentuklah gastritis kronik, tukak, *mucosal associated lymphoid tissue* (MALT) dan karsinoma lambung.⁽³²⁾⁽³³⁾



Gambar 2.3.1 Faktor yang mempengaruhi kejadian kelainan gastroduodenal.⁽¹³⁾

Ulkus / Tukak peptik yang terdiri atas lesi ulkus pada lambung dan duodenum adalah gambaran bulat atau semi bulat/oval, ukuran > 5 mm yang dapat diamati dengan endoskopi / radiologis dengan kedalaman hingga mukosa/submucosal akibat terputusnya kontinuitas/intergritas yang berbatas tegas dimana dapat menembus muskularis mukosa sampai lapisan serosa sehingga dapat terjadi perforasi. Ulkus ini merupakan luka terbuka dengan pinggir edema disertai indurasi dengan dasar tukak ditutupi debris.⁽³¹⁾

Setelah memasuki saluran cerna, bakteri *Helicobacter pylori* harus menghindari aktivitas bakterisidal yang terdapat dalam isi lumen lambung, dan masuk ke dalam lapisan mukus. Produksi urease dan motilitas sangat penting berperan pada langkah awal infeksi ini. Urease menghidrolisis urea menjadi karbondioksida dan ammonia, sehingga *Helicobacter pylori* mampu bertahan dalam lingkungan yang asam. Motilitas bakteri sangat penting pada kolonisasi dan

flagel *Helicobacter pylori* sangat baik beradaptasi pada lipatan-lipatan lambung.⁽¹³⁾⁽²⁴⁾

Infeksi *Helicobacter pylori* menyebabkan peradangan, respons peradangan ini pada awalnya terdiri dari penarikan neutrofil, diikuti limfosit T dan B, sel plasma, dan makrofag, bersamaan dengan terjadinya kerusakan sel epitel. Patogen tersebut dapat terikat pada molekul MHC class II di permukaan sel epitel gaster dan menginduksi terjadinya apoptosis. Perubahan lebih lanjut dalam sel epitel tergantung pada protein yang disandi pada Cag-PAI dan translokasi CagA ke dalam sel epitel gaster.⁽¹¹⁾⁽¹³⁾

Infeksi *Helicobacter pylori* merangsang timbulnya respons humoral mukosa dan sistemik. Produksi antibodi yang terjadi, tidak dapat menghilangkan/eradikasi infeksi, bahkan menimbulkan kerusakan jaringan. Pada beberapa pasien yang terinfeksi *Helicobacter pylori* timbul respons autoantibodi terhadap H⁺/K⁺-ATPase sel sel parietal lambung yang berkaitan dengan meningkatnya atrofi korpus gaster.⁽¹¹⁾⁽¹³⁾

Kerusakan sel epitel lambung juga disebabkan oleh *reactive oxygen* dan *nitrogen species* yang dihasilkan oleh neutrofil teraktivasi. Inflamasi kronik juga meningkatkan turnover sel epitel dan apoptosis. Polimorfisme proinflamasi dari gen IL-1B mengarahkan perkembangan gastritis terutama terjadi di korpus gaster dan berkaitan dengan hipokhlordia, atrofi gaster, dan adenokarsinoma gaster.⁽¹³⁾

Bakteri yang berkolonisasi terutama dalam antrum menyebabkan antrum predominan gastritis sehingga terjadi kerusakan pada sel D yang mengeluarkan somatostatin yang berfungsi sebagai inhibisi dari produksi gastrin. Akibat kerusakan sel D, produksi somatostatin menurun sehingga produksi gastrin akan meningkat yang merangsang sel-sel parietal mengeluarkan asam lambung berlebihan. Asam lambung masuk kedalam duodenum sehingga keasaman meningkat menyebabkan duodenitis (kronik aktif) yang dapat berlanjut menjadi tukak duodenum.⁽¹³⁾

2.4 Gastritis

2.4.1 Definisi

Gastritis adalah proses inflamasi pada mukosa dan submukosa lambung sebagai respon terhadap jejas yang dapat bersifat akut maupun kronik yang akhirnya menyebabkan atrofi mukosa dan metaplasia epitel. Penyakit ini ditandai dengan gejala seperti mual, muntah, nyeri tumpul, ketidaknyamanan di perut bagian atas, perasaan kenyang, dan kehilangan nafsu makan.⁽³⁴⁾

Gastritis memerlukan deteksi histologis dari sel-sel inflamasi di dalam lamina propria. Leukosit ditemukan berpenetrasi ke dalam lumen kelenjar dan/atau menyebar ke dalam submukosa. Topografi, tingkat keparahan, dan seluleritas lesi inflamasi dapat digunakan untuk membedakan antara berbagai etiologi gastritis.⁽³⁵⁾

2.4.2 Klasifikasi Gastritis

2.4.2.1 Gastritis Akut

Gastritis akut adalah proses peradangan mukosa yang mungkin tidak bergejala atau menyebabkan derajat nyeri epigastrium yang bervariasi, mual dan muntah. Pada kasus yang lebih parah, dapat terjadi erosi, ulserasi, perdarahan, hemoragi, hemetemesis, melena.⁽³⁵⁾⁽³⁶⁾

Gastritis akut sering kali bersifat erosif dan perdarahan. Neutrofil adalah sel yang dominan dalam epitel superfisial. Banyak kasus diakibatkan oleh konsumsi obat-obatan NSAID seperti aspirin dan anasid.⁽³⁶⁾⁽³⁷⁾

2.4.2.2 Chronic Gastritis

Gastritis kronis dapat bersifat atrofi atau nonatrofi. Masing-masing dari dua kategori utama ini mencakup beberapa klinikopatologis entitas dengan pola inflamasi dan perubahan epitel.⁽³⁵⁾

Gastritis kronik ditandai adanya sel-sel radang limfosit dan atrofi yang progresif pada epitel kelenjar disertai hilangnya sel parietal dan chief cell di lambung. Hal ini menyebabkan dinding lambung menjadi tipis dengan permukaan mukosa yang rata. Atrofi mukosa lambung didefinisikan sebagai hilangnya kelenjar mukosa lambung, terjadi ketika kelenjar yang rusak akibat peradangan digantikan oleh jaringan ikat (jaringan parut) atau transformasi jaringan (metaplasia).⁽³⁵⁾

Beberapa penyebab menurut etiologi gastritis akut dan gastritis kronis adalah sebagai berikut.⁽³⁶⁾

- a) Infeksi bakteri *helicobacter pylori*.
- b) Konsumsi alkohol yang berlebihan.
- c) Pemberian obat-obatan seperti obat anti-inflamasi.
- d) Paparan radiasi yang berulang-ulang.
- e) Penyakit autoimun

2.4.2.2.1 Non Atrhopic Gatritis

2.4.2.2.1.1 Antral-Predominant Non-Athropic Gastritis

Gambaran ini ditandai dengan hipersekresi, antral difus, atau gastritis antral superfisial yang merupakan proses inflamasi gastritis *Helicobacter pylori* yang paling umum ditemukan.⁽³⁸⁾ Hal ini ditandai dengan (1) tidak adanya atrofi, (2) antrum yang meradang sedang sampai berat dan (3) korpus yang normal sampai ringan. Sebagian besar pasien dengan gastritis yang dominan antrum tidak mengalami gejala dan mempunyai risiko ulkus duodenum seumur hidup sebesar 20%.⁽³⁹⁾

2.4.2.2.1.2 Nonathropic Pangastritis

Pada subjek yang terinfeksi *Helicobacter pylori*, ditandai dengan peradangan yang tersebar di seluruh lumen

lambung, tidak ada perbedaan antara antrum dan korpus. Sering terjadi di daerah endemik dan sanitasi yang buruk. Pangastritis merupakan awal mula terjadinya proses gastritis atrofi.⁽⁴⁰⁾

2.4.2.2.2 Atrophic Chronic Gastritis

Ditandai dengan atrofi progresif epitel kelenjar, disertai hilangnya sel parietal dan chief cell, dinding lambung menjadi tipis dan mukosa mempunyai permukaan yang rata.⁽³⁷⁾⁽⁴¹⁾

2.4.2.2.2.1 Antrum-restricted atrophic gastritis

Atropi ditemukan pada spesimen biopsi dari pasien dispepsia. Gambaran khas berupa atropi-metaplastik yang merupakan akibat infeksi *Helicobacter pylori* yang sedang berlangsung atau riwayat infeksi sebelumnya. Terdapat kemerahan yang mengarah ke distal yang menyebabkan peradangan sedang hingga berat dan peradangan normal hingga ringan pada bagian korpus dengan atau tanpa perubahan atropi.⁽⁴²⁾

2.4.2.2.2.2 Corpus-restricted atrophic gastritis

Ditandai dengan perubahan atropi metaplastik yang dapat dideteksi pada atropi distal perut. Gastritis atropi

corpus ini akan diikuti oleh anemia pernisirosa dan defisiensi besi setelah beberapa dekade.⁽⁴³⁾⁽⁴⁴⁾

2.4.2.2.2.3 Multifocal Atrophic Gastritis (MAG)

Ditandai dengan inflamasi pada seluruh mukosa berupa atrofi atau metaplasia secara fokal pada daerah antrum dan korpus. Gastritis kronik atrofi multifokal merupakan faktor resiko penting displasia epitel mukosa dan karsinoma gaster. Kondisi ini sering ditemukan pada kondisi populasi dengan ekonomi dan sanitasi kebersihan yang jelek.⁽⁴⁴⁾⁽⁴⁵⁾

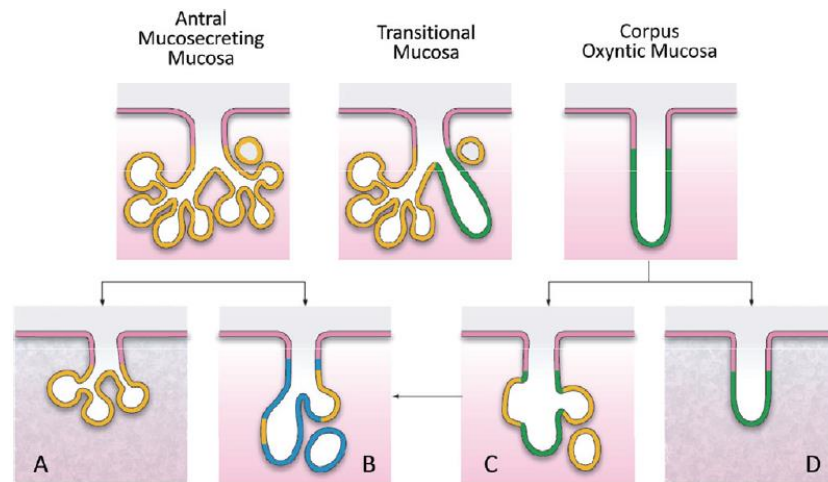
2.4.2.2.2.4 Atrophic Pangastritis

Pangastritis atrofi (atrofi dan peradangan pada antrum dan korpus) merupakan stadium lanjut dari MAG, yang merupakan prevalensi tersering untuk gastritis neoplasia. Daerah atrofi dengan kelenjar metaplastik adalah struktur anatomi yang rentan terhadap perubahan fenotipik dan genotipik yang mengarah menjadi karsinoma.⁽⁴⁰⁾⁽⁴⁶⁾⁽⁴⁷⁾

2.5 Pemeriksaan Histopatologi berdasarkan Kriteria *Update Sydney System*.

Update Sydney system merupakan sistem grading yang paling banyak digunakan, yang merupakan gabungan penilaian temuan endsokopi dan histopatologi. Sistem ini memberikan informasi topografi, morfologi dan

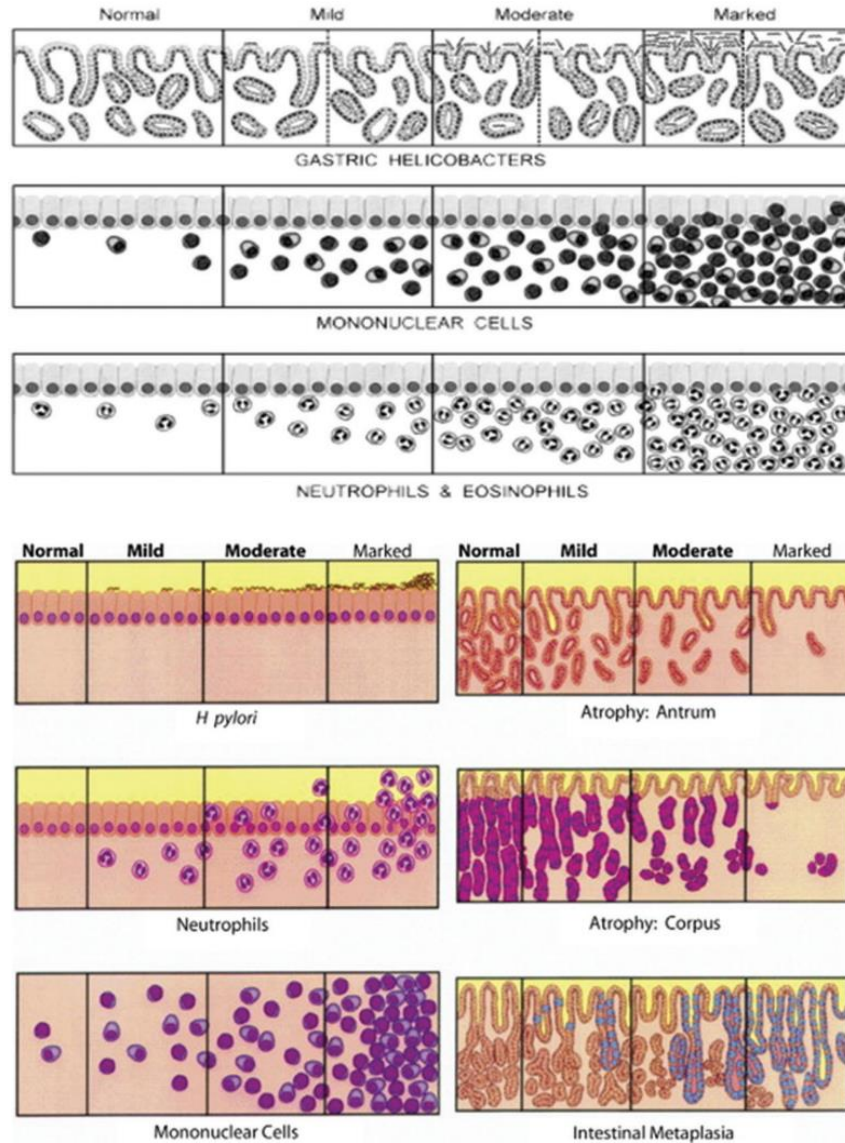
etiologi untuk evaluasi diagnosis gastritis. Masing-masing penilaian berdasarkan temuan variabel inflamasi kronik, infiltrasi neutrofilik, densitas kepadatan *Helicobacter pylori*, atrofi antrum dan korpus serta metaplasia intestinal, yang digradasikan menurut standar *visual analogue scale*.



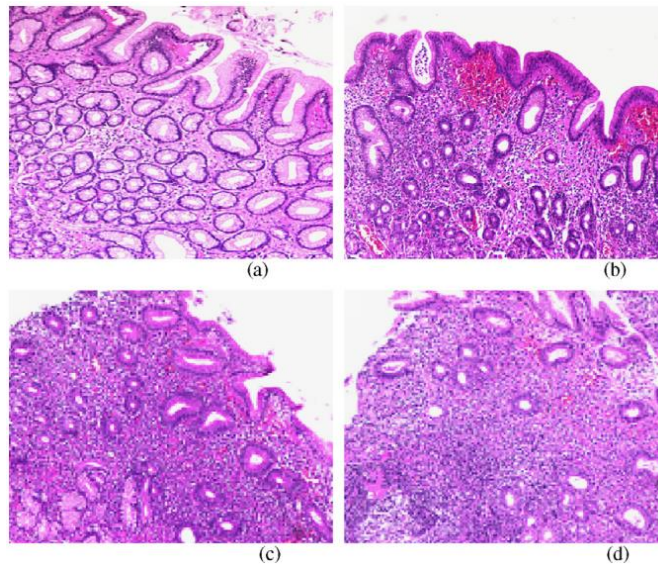
Gambar 2.5.1 Kelenjar di gaster yang normal dan atrofi.⁽⁴¹⁾

Kelenjar normal dan atrofi di dalam lambung. Berbagai jenis mukosa lambung yang ditunjukkan di bagian atas (garis kuning menunjukkan mukosekresi kelenjar antral; garis hijau menunjukkan kelenjar *oxyntic*; di antara keduanya, mukosa transisi menunjukkan *oxyntic* dan sekresi). Perubahan atrofi yang terjadi pada berbagai jenis mukosa lambung juga ditunjukkan : (A) *Shrinkage* kelenjar antral yang hidup berdampingan dengan lamina propria fibrotik; (B) Metaplasia usus kelenjar antral (mukosekresi) (garis biru menunjukkan intestinal metaplasia); (C) Metaplasia "antralisasi" kelenjar *oxyntic* (metaplasia pseudopilorik = garis kuning); (D) *Shrinkage* kelenjar *oxyntic*, sebagian digantikan oleh lamina propria fibrotik. Kelenjar metaplastik pseudopilorik selanjutnya dapat mengalami intestinalisasi (C → B).⁽⁴¹⁾

Definisi atrofi lambung saat ini adalah hilangnya kelenjar mukosa lambung. Sesuai dengan definisi ini, para ahli patologi gastrointestinal membagi kelompok spektrum histologis perubahan atrofi menjadi formal klasifikasi.



Gambar 2.5.2 Visual analogue scales dari penilaian Update Sydney System.⁽⁵¹⁾⁽⁵²⁾⁽⁵³⁾



Gambar 2.5.3 Gradasi gambar atrofi secara visual menurut Update Sydney System : (a) normal, (b) mild, (c) moderate, dan (d) severe.⁽⁵³⁾

Tabel 2.5. Kriteria Grading Biopsi Gaster (Update Sydney System).⁽⁴⁸⁾⁽⁵⁶⁾

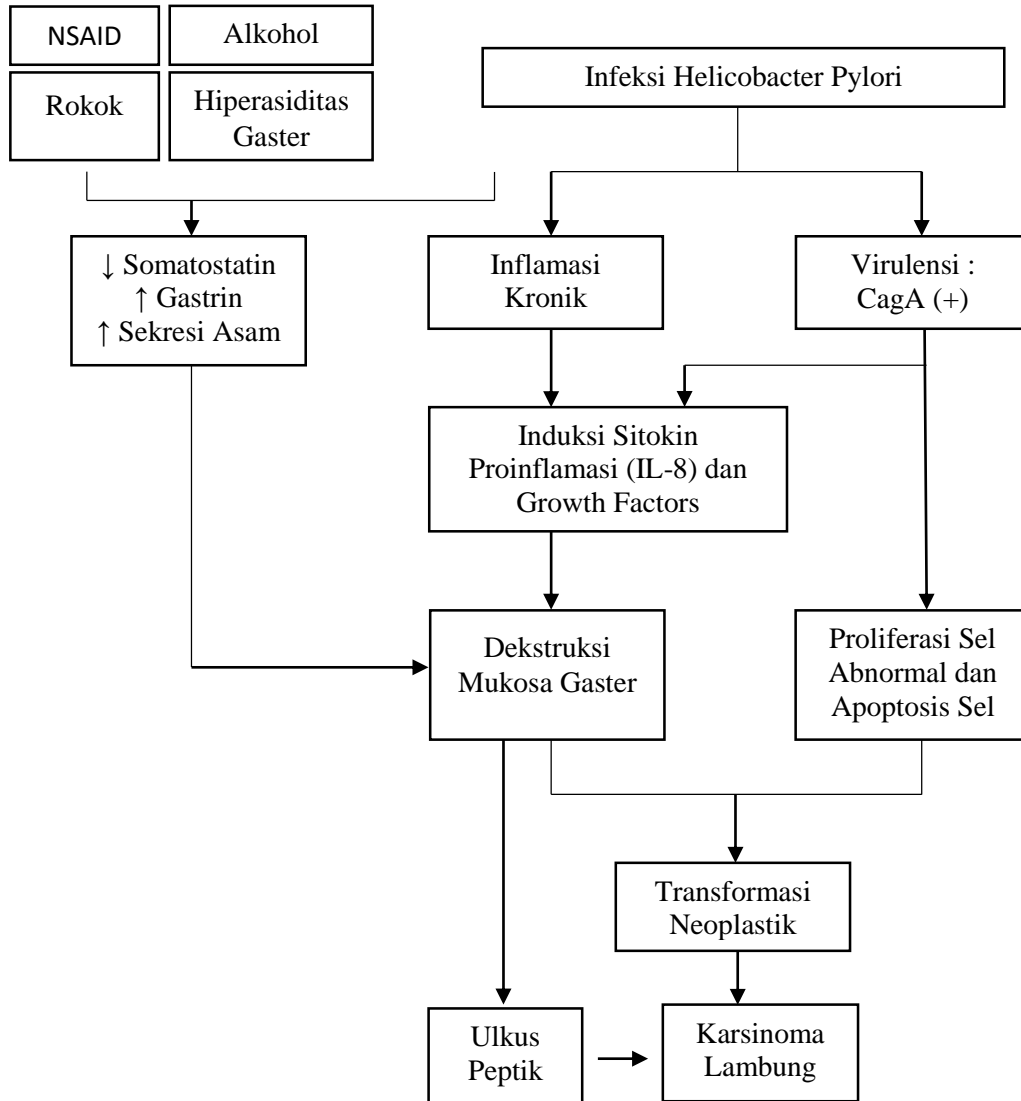
Jenis	Densitas dari Gambaran Histologis	Grade
Inflamasi Kronik (limfosit dan sel plasma)	2-3 sel inflamatorik kronik tersebar acak pada biospi	0
	10-15 sel inflamatorik kronik/hpf (high power field)	1
	Beberapa area dengan sel inflamatorik kronik padat	2
	Infiltrasi difus dengan sel inflamatorik kronik padat	3
Infiltrasi Neutrofilik	Tidak terdapat neutrophil di manapun pada biopsi	0
	Neutrofil tersebar pada biopsi	1
	Foci dari infiltrate neutrofilik padat dengan neutrophil tersebar pada keseluruhan biopsi	2

	Beberapa foci dari infiltrate inflamatorik padat dari biopsy dengan keterlibatan kriptas	3
Atrofi	Tidak ada kelenjar gaster yang hilang	0
	Area kecil di mana kelenjar-kelenjar gaster hilang (<25%)	1
	25-50% dari biopsy memperlihatkan hilangnya kelenjar	2
	>50% dari biopsy memperlihatkan hilangnya kelenjar	3
Metaplasia Intestinal	Tidak ada metaplasia	0
	Area fokal dari metaplasia intestinal (1-4 kriptas)	1
	Foci multiple >4 kriptas, tapi <50% dari biopsy	2
	Metaplasia intestinal >50% dari specimen biopsy	3
Densitas <i>Helicobacter pylori</i>	Tidak terdapat <i>Helicobacter pylori</i> di manapun pada biopsy	0
	Hanya sedikit <i>Helicobacter pylori</i> pada foci tunggal atau multiple	1
	Banyak <i>Helicobacter pylori</i> yang terlihat pada area foci terpisah	2
	>50% dari area permukaan diselimuti <i>Helicobacter pylori</i>	3

BAB 3

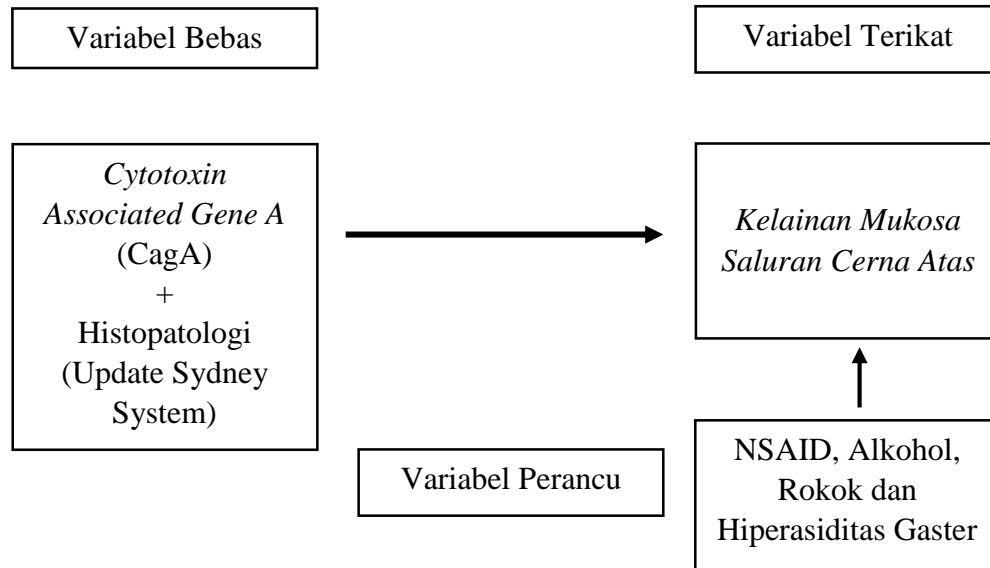
KERANGKA TEORI DAN HIPOTESIS PENELITIAN

3.1 Kerangka Teori



Gambar 3.1 Kerangka Teori

3.1 Kerangka Konsep



3.2 Variabel Penelitian

- Variabel Terikat (Dependen) : Kelainan mukosa saluran cerna atas
- Variabel Bebas (Independen) : *Cytotoxin associated gene A (CagA)* dan Histopatologi (*Update Sydney System*)
- Variabel Perancu : Riwayat penggunaan NSAID, Alkohol, Rokok dan hiperasiditas gaster

3.4 Hipotesis Penelitian

Cytotoxin Associated Gene A (CagA) Helicobacter Pylori berhubungan dengan derajat kerusakan histopatologi