

# EKSPRESI ANTI-HELICOBACTER PYLORI PADA GASTRITIS KRONIS, LESI PRAKANKER, DAN KARSINOMA GASTER

Lina Damayanti, Bambang Endro Putranto, Udadi Sadhana

Bagian Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/ RSUP Dr. Kariadi, Jl. Dr.Sutomo 16-18 Semarang

Korespondensi: Lina Damayanti

email: lina.pa75@yahoo.com

## ABSTRAK

Prevalensi infeksi *Helicobacter pylori* di Indonesia adalah 36-46,1%. Di Jakarta dan Surabaya infeksi *H. Pylori* mencapai 85,7%-93,9%. Infeksi *H. pylori* diduga merupakan penyebab utama ulkus peptikum (*peptic ulcer*), gastritis kronis, karsinoma lambung dan *gastric lymphoma*. Studi epidemiologis menunjukkan lebih dari 80% kasus karsinoma lambung dikaitkan dengan adanya infeksi *H. Pylori*. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui ekspresi kuman *H. pylori* pada lesi gastritis kronik, lesi prakanker, dan karsinoma lambung. Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif observasional dengan desain *cross sectional*. Tiga puluh blok paraffin yang didiagnosis sebagai gastritis kronis, lesi prakanker dan karsinoma lambung pada tahun 2013 di RS Dokter Kariadi dilakukan pulasan hematoxilin, giemsa dan imunohistokimia anti-*helicobacter pylori*. Data yang diperoleh dilakukan analisis deskriptif. Tiga puluh sampel terdiri dari 13 gastritis kronis, 11 lesi prakanker, dan 6 carcinoma. Gastritis kronis dapat terjadi pada semua umur, sedangkan carcinoma gaster terbanyak terjadi pada laki-laki usia lebih dari 40 tahun. Ekspresi *Helicobacter pylori* pada gastritis kronis 84,6%, lesi prakanker 54,5% dan carcinoma gaster 83,3%. Terjadi false positive 23,3% dan false negative 20% dengan menggunakan pengecatan giemsa. Ekspresi *Helicobacter pylori* dapat ditemukan pada gastritis kronis, lesi prakanker maupun carcinoma gaster.

**Kata Kunci:** Gastritis kronis, karsinoma gaster, *Helicobacter pylori*.

## ABSTRACT

Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in Indonesia was 36-46%. In Jakarta and Surabaya, the prevalence were 85,7%-93,9%. *Helicobacter pylori* infection play role in pathogenesis of peptic ulcers, chronic gastritis, carcinoma of gaster and *gastric lymphoma*. Epidemiologic study showed 80% of carcinoma of gaster related with *H. pylori* infection. This study analyzed expression of anti-*Helicobacter pylori* in chronic gastritis, precancer lesion, and carcinoma of gaster. This study was a observational descriptive study with case control design. Thirty (30) samples from paraffin bloc that were diagnosed with chronic gastritis, precancer lesion, and carcinoma of gaster at Dokter Kariadi hospital in 2013 was stained by hematoxylin eosin, giemsa and immunohistochemistry of anti-*helicobacter pylori*. Data was analyzed by descriptive analysis. Thirty (30) samples were diagnosed as gastritis chronis 13 (43,3%), pra cancer lesion (36.6%), and carcinoma (20.1%). Chronic gastritis can be occurred at all age and no distinct difference on sex, while gastric carcinoma predominant in male older than 40 years. Expression of *Helicobacter pylori* on chronic gastritis was 84.6%, precancer lesion was 54.5%, and gastric carcinoma was 83.3%. The Giemsa stain gave 23.3% false positive and 20% false negative. *Helicobacter pylori* expression can be showed in chronic gastritis, precancer lesion, and gastric carcinoma.

**Keywords:** Chronic gastritis, gastric carcinoma, *Helicobacter pylori*

## PENDAHULUAN

Infeksi *Helicobacter pylori* merupakan penyebab utama ulkus peptikum (*peptic ulcer*), gastritis kronis, karsinoma lambung dan *gastric lymphoma*. *H. pylori* ini masih merupakan masalah besar di Indonesia karena angka insidennya yang tinggi dan peranan infeksi *H. pylori* dengan

timbulnya gastritis kronis dan karsinoma gaster diduga sangat besar. Prevalensi infeksi *H. pylori* di Indonesia adalah 36-46,1% dengan 5,3-15,4% diantaranya ditemukan pada pasien berusia di bawah 5 tahun, namun data penelitian di Jakarta dan Surabaya menunjukkan prevalensi *H. pylori* pada penderita ulkus masing-masing sebesar 100%

dan 85,7-93,9%. Prevalensi gastritis kronis yang disebabkan oleh infeksi *H pylori* yang dilakukan pemeriksaan histopatologi di RS Ulin mencapai 70%. Tahun 2005 dilakukan penelitian di Semarang dengan melakukan uji urease pada kelompok masyarakat dan menunjukkan angka prevalensi *H pylori* yang rendah 2 % (Oktavianti & Rosida, 2013; Syaifudin, 2008; Tokudome, 2005).

Gastritis kronis secara epidemiologi dan biologi dihubungkan dengan terjadinya kanker gaster. Beberapa penelitian juga menyebutkan *H pylori* di duga mempunyai peran dalam patogenesis gastritis kronis dan kanker gaster. Namun demikian faktor carcinogenesis ini dipengaruhi oleh berbagai faktor meliputi lingkungan, strain bakteri dan respon imun tubuh (Ahmed, 2014; Parsonett *et al*, 1991). Studi epidemiologis saat ini, juga menunjukkan lebih dari 80% kasus karsinoma lambung dikaitkan dengan adanya infeksi *H pylori* (Eugenia, 2011; Miehlke *et al*, 1997; Nagini, 2012). Penelitian di negara-negara maju menunjukkan pula hubungan infeksi bakteri ini dengan karsinoma lambung, namun masih menjadi kontroversi di Jepang (Maeda *et al*, 2000). Fukuda *et al*. melaporkan bahwa tidak ada hubungan antara *H. pylori* dan perkembangan karsinoma lambung (rasio odds 1,04), sedangkan Kikuchi *et al*. melaporkan terdapat hubungan antara keduanya (rasio odds 13,3). Maeda *et al* juga menyebutkan bahwa karsinoma lambung disebabkan oleh *H. pylori* sebagai akibat atrofi maupun metaplasia yang berlangsung lama (Komoto *et al*, 1998; Maeda *et al*, 2000; Semino-Mora *et al*, 2003; Zhanget *al*, 2005; ).

Penelitian ekspresi anti *H. pylori* pada karsinoma lambung di Indonesia belum pernah dilakukan, epidemiologi penyebab karsinoma lambung di Indonesia juga belum pernah diteliti, untuk itu penelitian ini bertujuan untuk mengetahui ekspresi kuman *H. pylori* pada lesi gastritis kronik, lesi prakanker dan karsinoma lambung dan membandingkan hasil pengecatan giemsa dan imunohistokimia anti-*H pylori*.

## METODE

Penelitian ini adalah penelitian observational dengan rancangan cross sectional. Sampel penelitian sebanyak 30 blok paraffin

dari gaster yang didiagnosis sebagai gastritis kronik, atrofi, metaplasia intestinal, dysplasia, dan karcinoma gaster baik yang tipe diffuse atau intestinal dilakukan pulasan hematoksilin eosin, giemsa, dan imunohistokimia anti-helicobacter pylori.

Data-data primer yang dikumpulkan meliputi jenis kelamin, umur, jenis lesi berupa gastritis kronik, jenis inflamasinya, atrofi, metaplasia, dan displasia. Pemeriksaan mikroskopis dilakukan oleh 2 pemeriksa.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Pada penelitian ini didapatkan jumlah sampel sebanyak 30 buah yang diambil selama periode tahun 2013. Dari 30 sampel, 24 merupakan kasus gastritis kronis dan lesi prakanker dan 6 sampel berupa lesi kanker yaitu adenocarcinoma. Data yang kami ambil meliputi jenis kelamin, usia, jenis lesi, jenis inflamasi kronis aktif dan non aktif, atrofi, metaplasia intestinal, displasia, dan pengecatan hematoksilin eosin, giemsa dan imunohistokimia anti-*H pylori*.

Berdasarkan jenis kelamin lesi gastritis terbanyak terjadi pada perempuan 7 orang (53,8%), sedangkan lesi prakanker terbanyak pada laki-laki yaitu 8 orang (72,7%). Adenocarcinoma terjadi terbanyak pada laki-laki sebanyak 5 orang (83,3%). Menurut kelompok umur, lesi gastritis kronik terjadi terbanyak pada usia 41-50 tahun yaitu 5 orang (38,5%), sedangkan lesi prakanker terjadi terbanyak pada kelompok umur lebih dari 60 tahun (54,5%). Untuk carcinoma, usia terbanyak terjadi pada kelompok umur 51-60 tahun (50%). Ekspresi *H pylori* terdapat pada 83,3% sampel gastritis kronis, 54,5% lesi prakanker, dan 83,3% karsinoma gaster. Terdapat hasil *false positive* sebesar 23,3% dan *false negative* 20% dengan pengecatan giemsa.

Sebagai bakteri patogen, *H pylori* bisa hidup di lingkungan asam, untuk kemudian mempenetrasi mukosa gaster, dan akhirnya mengkolonisasi mukosa gaster. Bakteri ini mempunyai beberapa faktor yang penting meliputi urease (Ure A-1), endotoxin lipopolisaccharide (LPS), flagellin (fla A, fla B), adhesin (hpa, bab A1, hopZ, alp A, alp B) dan protein yang mengaktifkan netrofil (nap, neutrofil activating protein). Semua faktor diatas ditemukan pada semua strain *H Pylori*, sedangkan

faktor-faktor seperti antigen *cagA*, molekul PAI, *vacA/s1*, *ice-A1* tidak ditemukan pada semua strain *H Pylori* (Paz-Bouzalet *et al*, 1991).

Gastritis karena *H pylori* lebih banyak terjadi di daerah antrum daripada corpus. Resistennya corpus terhadap kolonisasi *H pylori* dan inflamasi disebabkan karena konsentrasi asam lambung yang tinggi di corpus. *H pylori* memiliki mekanisme yang menyebabkan bakteri ini bisa bertahan pada kondisi lingkungan lambung yang asam. Pada pH yang berkisar antara 3.5 sampai 5.0 dengan adanya urea, bakteri ini dapat menyeimbangkan *proton motive force* (PMF) di membran periplasmiknya, memastikan adanya suplai energi yang berkesinambungan melalui sintesis ATP. Urea akan dirubah oleh urease di dalam sitoplasma menghasilkan ammonia yang menetralkan ion hidrogen yang berlebihan untuk mempertahankan pH 6.2 di celah periplasmik dan mempertahankan PMF. Meskipun begitu, jika konsentrasi asam sangat tinggi, mekanisme protektif gagal untuk menjaga peningkatan kadar ion hidrogen, sehingga terjadi penurunan sintesis ATP, dan bakteri akan mati, atau kehilangan faktor virulensinya. Corpus menjadi daerah yang kurang cocok untuk bakteri ini, sehingga densitas kolonisasi dan inflamasi terfokus di daerah antrum. Di atas pH 8 sel tidak dapat berfungsi, sehingga dalam kondisi gaster yang *achlorhydric*, *H pylori* akan hancur dengan sendirinya dan infeksi akan secara spontan tereliminasi (Dixon, 2001).

Secara histologi, respon tubuh terhadap infeksi *H pylori* ditandai dengan infiltrasi sel plasma, limfosit, netrofil dan monosit di dalam mukosa gaster. Respon inflamasi imun tubuh mempunyai peran penting dalam menginduksi kerusakan mukosa gaster oleh karena infeksi *H pylori*. Pada gastritis akut yang disebabkan infeksi *H pylori*, netrofil memenuhi komponen inflamasi awal sebagai respon terhadap patogen yang masuk. Netrofil yang teraktivasi mempunyai banyak komponen yang mungkin berperan dalam kerusakan jaringan. Kemotaksis netrofil dan aktivasinya dapat dipicu langsung dari produk *H pylori* dan dapat juga secara tidak langsung melalui kaskade sitokin proinflamasi (Charalabopoulos *et al*, 2003).

*H pylori* telah ditetapkan oleh WHO/IARC sebagai carcinogen untuk terjadinya kanker gaster. Mekanisme infeksi *H pylori* sampai berkembang menjadi kanker gaster adalah sebagai berikut:

infeksi *H pylori* yang persisten menyebabkan gastritis yang persisten secara histologi, dimana eksfoliasi dan repair mukosa terjadi sangat cepat. Dengan pengaruh genetik dan faktor lingkungan berkembang menjadi atrofi mukosa, yang akhirnya berkembang menjadi atrofi mukosa gaster, dilanjutkan perubahan metaplasia intestinal menjadi dysplasia (Suzukiet *al*, 2005). Pada penelitian ini terdapat enam sampel dengan karsinoma gaster, 5 kasus terjadi pada laki-laki dengan usia lebih 40 tahun, dan satu kasus pada perempuan. Ekspresi *H pylori* terdapat pada 5 buah sampel (83,3%) dari 6 buah sampel karsinoma.

*H pylori* mempunyai efek carcinogen secara langsung melalui faktor virulensinya dan secara tidak langsung melalui respon inflamasi dari sel host. Faktor-faktor virulen *H pylori* seperti urease, phospholipase A, enzim proteolitik, yang semuanya terdapat pada seluruh strain *H pylori* dan *cagA* (terdapat pada 60-70%) dan *vacA* (pada 60-65%) sangat berperan dalam mekanisme terjadinya keganasan pada gaster. Faktor seperti *cagA*, *cagE* dan *vacA* mempengaruhi apoptosis sel epitel gaster. *CagA* mempunyai peran dalam resiko terjadinya kanker gaster pada populasi barat, sedang di Asia, faktor yang berpengaruh dalam lesi sel epitel adalah *vacA s1* dan *vacA m1* (Charalabopoulos *et al*, 2003; Dixon, 2001; Paz-Bouzalet *et al*, 1991). *H pylori* melalui *cagA* mengaktifkan reseptor faktor pertumbuhan, meningkatkan proliferasi, menghambat apoptosis, meningkatkan invasi dan angiogenesis (Nagini, 2012).

Respon inflamasi menjadi faktor yang secara tidak langsung berperan dalam terjadinya kanker. Mukosa gaster yang terinfeksi *H pylori* menunjukkan peningkatan nyata sitokin seperti IL-1, IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-8, TNF $\alpha$ . Sitokin dan kemokin tidak hanya bekerja sebagai mediator inflamasi, tetapi juga berpengaruh terhadap sekresi asam lambung dan kerusakan mukosa gaster. Ekspresi sitokin secara sekunder juga mengaktifasi faktor transkripsi NF-kB, dimana mengaktifasi sel-sel epitel melalui translokasi gen *cagA* (Charalabopoulos *et al* 2003 Suzukiet *al*, 2005).

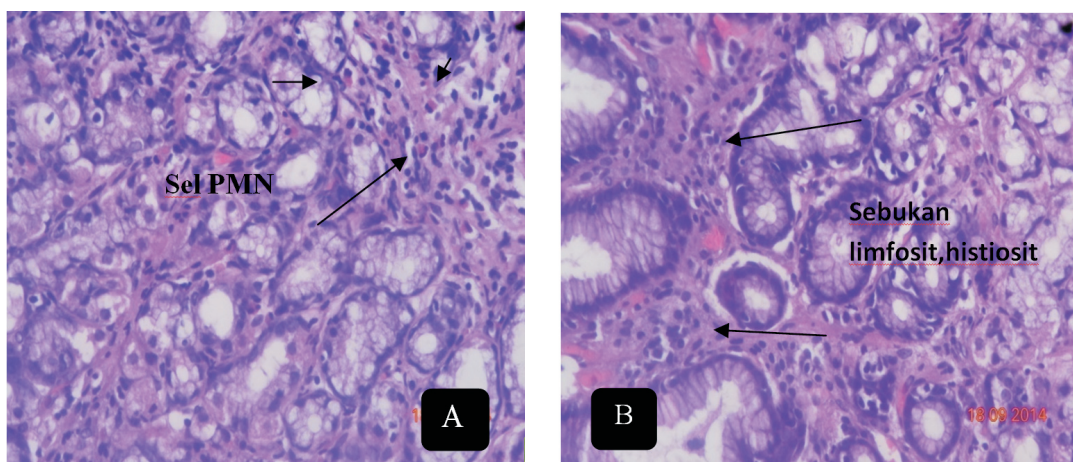
Reaksi inflamasi, terutama yang kronis, dapat menjadi sumber signifikan dari kerusakan oksidatif. Leukosit seperti makrofag dan neutrofil aktif akan melepaskan sejumlah ROS, termasuk H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, oksida nitrat (NO •), super oksida (O<sub>2</sub> •<sub>2</sub>), hidroksil (OH •), dan hipoklorit (hoCl), yang dapat merusak sel DNA di dekatnya. Diantara

semuanya, superoksida, hidroksi peroksida dan radikal hidroksil telah banyak diteliti berhubungan dengan pathogenesis kanker.. Radikal hidroksil diketahui bereaksi dengan seluruh komponen molekul DNA yaitu purin dan pirimidin serta deoxyribose (Micuet *al*, 2010; Yuanet *al*, 2004).

Terbentuknya stress oksidatif dikenali sebagai faktor virulensi pada individu yang terinfeksi *H pylori*. Infeksi *H pylori* menginduksi produksi oksigen reaktif dan nitrogen spesies dan menekan mekanisme antioksidan faktor host menyebabkan kerusakan DNA. Walaupun *H pylori* tidak secara langsung bersifat mutagen , namun diduga pembentukan zat yang bersifat mutagen

melalui mediator inflamasi atau lewat gangguan pada proses repair. Kim et al membuktikan bahwa infeksi *H Pylori* meningkatkan proses karsinogen pada gaster dengan cara meningkatkan kerusakan DNA endogen dengan cara menurunkan aktifitas repair dan menginduksi mutasi pada mitokondria dan inti DNA. Proses metilasi DNA yang diinduksi infeksi *H Pylori* merupakan faktor resiko yang signifikan untuk kanker gaster (Miehlke *et al*, 1997; Noda & Wakasugi, 200; Valko *etal*, 2004; Yuanet *al*, 2004).

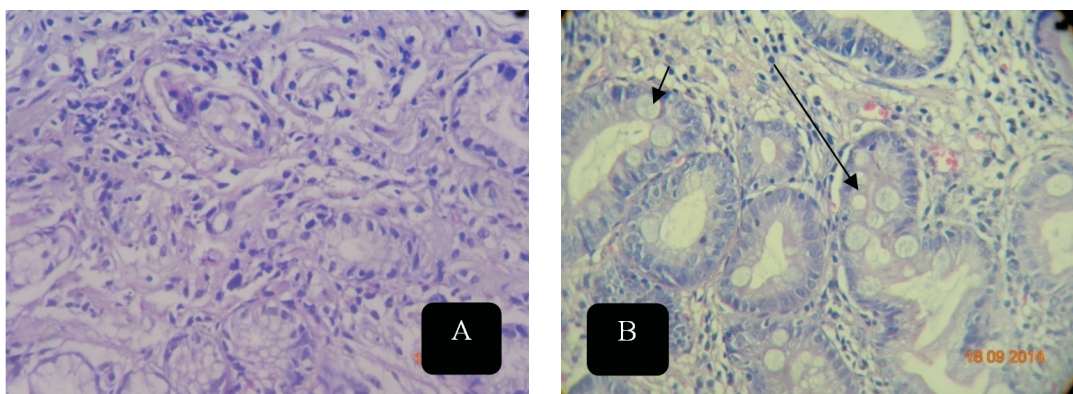
Di bawah ini adalah gambar mikroskopis dari sampel penelitian



Gastritis kronik aktif

Gastritis kronik non aktif

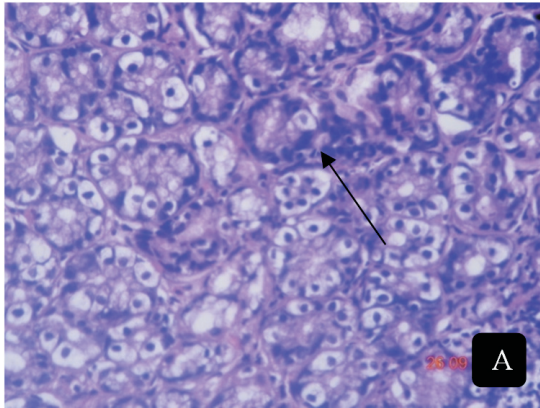
**Gambar 3.** A. Dengan pembesaran 400X menunjukkan sebaran sel polimorfonuklear yaitu eosinofil dan netrofil dengan latar belakang sel radang kronis  
B. Dengan pembesaran 400X menunjukkan sebaran sel radang limfosit, dan histiosit



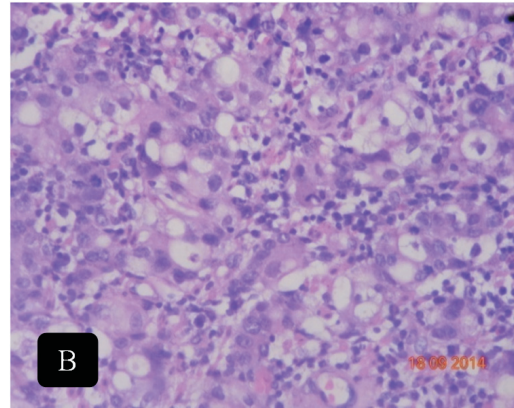
Gastritis atrofik

Metaplasia intestinal (+)

**Gambar 4.** A. Pembesaran 400X menunjukkan gastritis atrofi.  
B. Pembesaran 400X menunjukkan lesi metaplasia intestinal

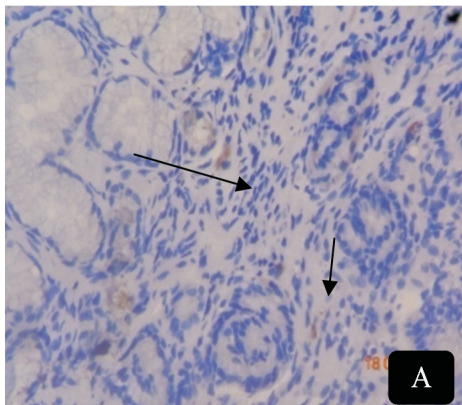


Displasia(+)

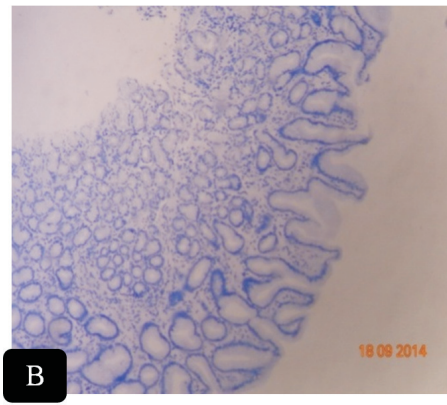


Adenocarcinoma

**Gambar 5.** A. Pembesaran 400X menunjukkan lesi displasia  
B. Pembesaran 400X menunjukkan carcinoma

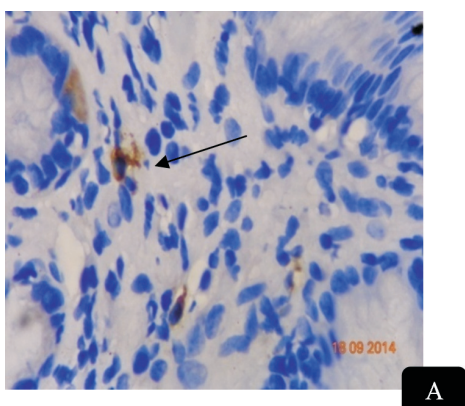


*H pylori* (+) pada gastritis

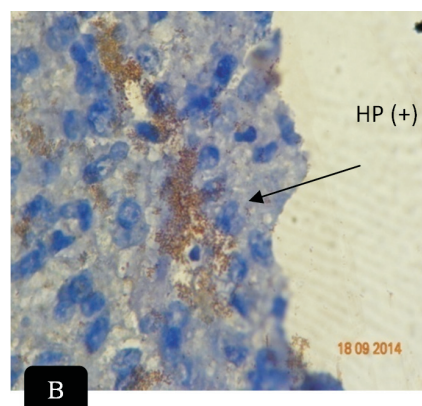


*H pylori* (-) pada gastritis

**Gambar 6.** A. Pembesaran 400X menunjukkan pulasan immunohistokimia positif berwarna coklat disertai kuman bentuk coccoid  
B. Pembesaran 200X menunjukkan pulasan immunohistokimia negatif



*H pylori* (+) pada lesi prakanker



*H pylori* (+) pada carcinoma

**Gambar 7.** A. Pembesaran 400. Menunjukkan pulasan immunohistokimia positif pada daerah sekitar crypte  
B. Pembesaran 400X. Menunjukkan pulasan immunohistokimia positif pada lesi carcinoma disertai bakteri bentuk spiral, dan coccoid

## SIMPULAN

1. Berdasarkan dasar teori yang menunjukkan bahwa *H pylori* berperan dalam pathogenesis gastritis kronik, atrofi, metaplasia intestinal, displasia dan meningkatkan resiko terjadinya karsinoma gaster, serta hasil penelitian ini yang menyebutkan ekspresi *H pylori* dapat ditemukan pada gastritis kronis(84,6%), lesi prakanker (54,5%) dan karsinoma gaster(83,3%) ,maka dapat disimpulkan bahwa *H pylori* dapat berperan dalam pathogenesis terjadinya gastritis kronis dan menjadi faktor resiko terjadinya karsinoma gaster.
2. Pengecatan giemsa memberi hasil *false positive* 23,3% dan *false negative* 20%.

## SARAN

1. Dengan adanya data ekspresi *H pylori* pada gastritis kronis, lesi prakanker, dan karsinoma gaster peneliti mengusulkan adanya penelitian berkelanjutan dengan bagian gastroenterology untuk lebih menganalisis peran *H pylori* pada gastritis kronis, lesi prakanker, dan karsinoma gaster dengan jumlah sampel yang lebih besar dan jangka waktu yang lebih lama.
2. Pengecatan immunohistokimia untuk deteksi *H pylori* yang lebih akurat.

## DAFTAR PUSTAKA

- Ahmed N, Tenguria S, Nandawar N., 2014. Helicobacter pylori- a seasoned pathogen by any other name. Gutpathogen. Available from <http://www.gutpathogens.com/content/1/1/24>
- Charalabopoulos K, Papalimneou V, Agnantis NJ. 2003., Pathogenetic mechanism involved in stomach infection caused by Helicobacter pylori. *Hipokratia*, 7(4):173-76
- Dixon M.F., 2001. Pathology of gastritis and peptic ulceration in Mobley HLT, Mendz GL, Hazell SL, (eds). *Helicobacter pylori: Pysiology and genetics*. Washington: ASM Press
- Eugenia SD. 2011. *Histopathological study and immunohistochemical studi of gastric carcinoma*. Doctoral thesis Summary.
- E, Oktaviyanti I.K, Rosida L., 2013. Gambaran derajat infiltrasi sel radang dan infeksi Helicobacter pylori pada biopsi lambung pasien gastritis. *Berkala Kedokteran*. 9(1):47-551.
- Komoto K, Haruma K, Kamada T, Tanaka S, Yoshihara

M, Sumii K, et al., 1998. Helicobacter pylori Infection and gastric neoplasia: Correlation with histological gastritis and tumor histology. *Am J Gastroenterol*. 93(8):1271-7.

- Maeda S, Yoshida H, Ogura K, Yamaji Y, Ikenoue T, Mitsushima T, et al., 2000. Assessment of gastric carcinoma risk associated with Helicobacter pylori may vary depending on the antigen used. CagA specific Enzyme-Linked Immunoabsorbent Assay (ELISA) versus commercially available H.pylori ELISAs. *Cancer*. 88 (7):1530-5.
- Micu G, Staniceanu F, Zurac S, Bastian A, Gramada E, Nichita L, et al., 2010. Carcinogenesis and infection with Helicobacter pylori. *Rom J Intern*. 48(4):299-306
- Miehlke S, Hackelsberger A, Meining A, Arnim IV, Muller P, et al., 1997. Histological diagnosis of Helicobacter pylori gastritis is predictive of a high risk gastric cancer carcinoma. *Int J. Cancer*. 73:837-9.
- Nagini S., 2012. Carcinoma of the stomach: a review of epidemiology, pathogenesis, molecular genetics and chemoprevention. *World J Gastrointest Oncol*. 15: 4(7): 156-69
- Noda N, Wakasugi H. 2004. Cancer and Oxidative stress. *J JMA*, 124(11):1571-74
- Parsonett J, Friedman G.D, Daniel M.S, Vandersteen D.P, Chang Y, Vogelmann J.H et al., 1991. Helicobacter pylori infection and the risk of gastric carcinoma. *NEng J Med*, 325:1127-31
- Paz-Bouzal J.I. Garcia, Abad M.M, Muaozl E, Rincon M.R, Bullon A., 1991. Chronic gastritis associated with helicobacter pylori. Correlation between histological and bacteriological. *Histol Histopath*. 6:485-9
- Semino-Mora C, Doi SQ, Marty A, Simko V, Caristedt I, Dubois A., 2003. Intracellular and interstitial expression of Helicobacter pylori virulence genes in gastric precancerous intestinal metaplasia and adenocarcinoma. *J Inf Dis*. 187 : 1165-77.
- Suzuki H, Nishizawa T, Masaoka T, Mori M, Iwasaki E, Tsicimoto K, et al., 2005. Helicobacter pylori and gastric cancer. *JMAJ*, 48(10):497-04
- Syaifudin M. 2008. *Pengembangan teknik biologi molekuler untuk deteksi Helicobacter pylori pada penderita dyspepsia*. available from <http://www.nhc.batan.go.id/syaifudin.php1>
- Tokudome S, Samsuria W.D, Soeripto, Triningsih F.X.E, Suzuki S, Hosono A, et al., 2005. Helicobacter pylori infection appears

essential for stomach carcinogenesis : observations in Semarang, Indonesia. *Cancer Sci*, 96(12):873-75.

Valko M, Izakovic M, Mazur M, Rhodes CJ, Telser J., 2004. Role of oxygen radicals in DNA damage and cancer incidence. *Mol cell Biochem*, 266:37-56

Yuan JP, Li T, Chen HB, Li ZH, Yang GZ, Hu BY, et al., 2004. Analysis of gene expression

profile in gastric cancer cells stimulated with *Helicobacter pylori* isogenic strains. *J Med Microbiol*, 53:965-74

Zhang C, Yamada N, Wu YL, Wen M, Matsuhisa T, Matsukura N., 2005. *Helicobacter pylori* infection, glandular atrophy and intestinal metaplasia in superficial gastritis, gastric erosion, erosive gastritis, gastric ulcer, and early gastric cancer. *World J Gastroenterol*, 11(6): 791-6.