

616.332

TED

g e.1

**GAMBARAN ENDOSKOPIK DAN HISTOPATOLOGIK  
INFEKSI HELIKOBAKTER PILORI PADA PENDERITA  
DISPEPSIA KRONIK DI RSUP Dr. KARIADI  
1998 - 1999**



**OLEH :**

**DEWANTO TEDJOPRANOTO**

**BAGIAN ILMU PENYAKIT DALAM  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS DIPONEGORO  
RUMAH SAKIT UMUM PUSAT DOKTER KARIADI  
SEMARANG  
1999**

Lembar Pengesahan Laporan Penelitian Karya Akhir

INFEKSI HELIKOBAKTER PILORI PADA PENDERITA DISPEPSIA KRONIK  
RSUP DR KARIADI SEMARANG 1998 - 1999 :  
GAMBARAN ENDOSKOPIK DAN HISTOPATOLOGIK

Dewanto Tedjoprano

Disusun dalam rangka Program Pendidikan Dokter Spesialis-1  
FK Undip / RSUP Dr Kariadi

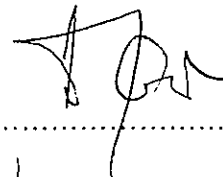
Disetujui oleh :

I. Pembimbing

1. Dr. F. Soemanto PM, SpPD, KGEH

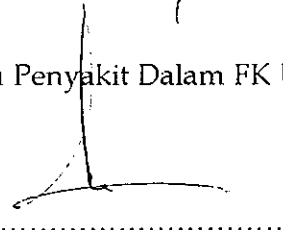


2. Dr. Noor Yazid, SpPA



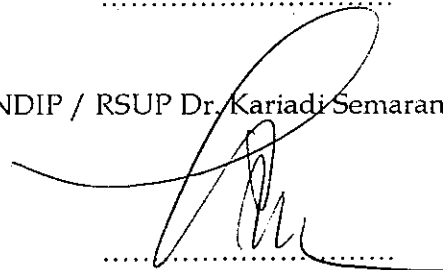
II. Ketua Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis I Ilmu Penyakit Dalam FK UNDIP  
RSUP Dr. Kariadi Semarang

DR. dr. Darmono SpPD, KE



III. Ketua Bagian / SMF Ilmu Penyakit Dalam FK UNDIP / RSUP Dr. Kariadi Semarang

Dr. Prijanto Poerjoto SpPD, SpJP, KKV



## BAB I. PENDAHULUAN

### A. LATAR BELAKANG PENELITIAN

Istilah dispepsia berasal dari bahasa Yunani 'dys' (= buruk) dan 'pepsis' (= pencernaan) merujuk kepada gejala-gejala yang diduga berasal dari saluran cerna bagian atas yaitu perasaan tak enak atau nyeri perut bagian atas (1). Di Amerika Serikat dan negara-negara Barat, rata-rata 1 dari 4 orang mengalami dispepsia (2), sampai 40% rujukan rawat jalan ke klinik gastroenterologi (3). Pada suatu survei populasi (n = 2066) di Inggris Barat-Daya, 38% mengalami dispepsia dalam 6 bulan terakhir, sedangkan 25% mempunyai riwayat dispepsia di masa lalu. Kelompok yang tak pernah mengalami dispepsia 37% (4).

Pada sebagian besar penderita, dispepsia lebih sering disebabkan oleh kausa fungsional daripada suatu kausa struktural definitif (5). Banyak penelitian membuktikan bahwa kuman Helikobakter pilori (Hp) sering ditemukan dalam mukosa lambung penderita dengan dispepsia yaitu sekitar 57-60% (6). Infeksi Hp mungkin merupakan infeksi bakterial yang terbanyak dengan prevalensi sedunia mendekati 50% (7). Infeksi Hp biasanya didapatkan pada masa anak-anak dan dibawa seumur hidup (8).

Infeksi Hp saat ini dikenal sebagai salah satu infeksi kronik terbanyak dan penyebab utama gastritis kronik non-imun (tipe B) di seluruh dunia (9, 10). Hp juga berperan dalam timbulnya beberapa jenis kanker. Status sosio-ekonomi rendah, gastritis terkait-Hp dan tingginya angka kanker gaster saling berdampingan pada banyak komunitas. Studi-studi serologik menunjukkan korelasi bermakna antara seropositivitas Hp dan peningkatan risiko karsinoma gaster (9). Karsinoma gaster diperkirakan menduduki tempat kedua terbanyak di dunia (11).

Selain itu, Hp terkait dengan sebagian besar ulkus peptikum pada penderita tanpa riwayat minum Obat Anti Inflamasi Non Steroid (OAINS). Ulkus peptik berkembang 1% tiap tahun di antara penderita yang telah terinfeksi Hp (8, 12).

Prevalensi seroepidemiologi infeksi Hp di negara berkembang pada usia kira-kira 20 tahun sudah mencapai 70% (13). Prevalensi infeksi Hp Indonesia masih belum diketahui. (14). Studi di berbagai center di Indonesia sebagian besar dilakukan pada penderita dispepsia dan menemukan angka prevalensi Hp 10 - 80% (15).

Seminar Nasional Hp di Jakarta (Desember 1996) dan Semiloka Pembakuan Pemeriksaan Hp pada KONAS VIII PGI-PEGI di Surabaya (Desember 1997) memutuskan bahwa diagnosis

pasti Hp yang mudah dikembangkan dan diperluas di Indonesia adalah dengan cara pemeriksaan histopatologi mukosa lambung (14).

Bertolak dari kenyataan masih bervariasinya hasil, peneliti tertarik untuk mengadakan penelitian prevalensi infeksi Hp secara histopatologis di RSUP Dr. Kariadi untuk mendapatkan gambaran tentang besar masalah yang ada, sekaligus dampak kelainan histopatologik pada gaster dan duodenum yang diakibatkannya. Hal ini diharapkan dapat memberikan andil bagi upaya penelitian yang lebih mendalam di masa mendatang.

## B. RUMUSAN MASALAH

Penelitian dimaksudkan untuk menjawab pertanyaan :

1. Berapa proporsi infeksi Helikobakter pilori pada penderita dispepsia kronik yang menjalani endoskopi ?
2. Bagaimana pola kelainan endoskopi dan histopatologis infeksi Helikobakter pilori yang ada ?

## C. TUJUAN PENELITIAN

Penelitian ini bertujuan :

1. mengetahui besar proporsi infeksi Hp secara histopatologis pada penderita dispepsia kronik
2. mengetahui pola kelainan endoskopis di gaster dan duodenum pada penderita yang terinfeksi Hp
3. mengetahui pola dan derajat kelainan histopatologis di gaster dan duodenum pada penderita yang terinfeksi Hp
4. mengetahui pola manifestasi dispepsia pada penderita yang terinfeksi Hp.

## D. MANFAAT PENELITIAN

Peneliti mengharapkan penelitian ini dapat memberikan manfaat sebagai berikut :

1. memberikan sumbangan informasi tentang besaran masalah infeksi Hp di RSUP Dr. Kariadi
2. memberikan gambaran pola manifestasi infeksi Hp di RSUP Dr. Kariadi secara klinis, endoskopis dan histopatologis.

## BAB II. TINJAUAN PUSTAKA

### A. DISPEPSIA

#### A.1. Batasan istilah

Istilah dispepsia berasal dari bahasa Yunani : 'duo/dus' yang berarti buruk dan 'merrely/peptien' yang berarti mencernakan (16). Dispepsia didefinisikan sebagai rasa nyeri atau rasa tak nyaman kronik atau rekuren yang terpusat pada abdomen bagian atas (2).

#### A.2. Klasifikasi dan kausa dispepsia

Kompleks gejala ini dapat disebabkan oleh penyakit ulkus peptik, refluks gastroesofageal, atau kanker gaster, tetapi tersering disebabkan oleh dispepsia fungsional (atau dispepsia non ulser) (2).

Ada sekitar seperempat bagian populasi umum mengalami dispepsia; sebagian besar lebih disebabkan oleh suatu kausa fungsional daripada suatu kausa struktural tertentu (5). Penderita dengan dispepsia fungsional dapat dikelompokkan ke dalam kategori gejala (Tabel 1).

Diferensiasi gejala-gejala dispepsia ke dalam kelompok-kelompok yang berbeda pada penderita yang belum diselidiki tidak berarti bahwa suatu diagnosis telah ditegakkan atau suatu mekanisme patogenik ada, terlibat atau diketahui. Seseorang dokter baru dapat menentukan apakah ada penyakit organik atau fungsional hanya setelah penelitian lengkap. Pengelompokan kumpulan gejala sebagai dispepsia - tipe refluks, tipe ulkus, tipe dismotilitas dan tipe nonspesifik merupakan pendekatan pragmatis pada dokter di tingkat pelayanan kesehatan primer (17).

#### A.3. Mekanisme patogenik

Tiga faktor dianggap berperan dalam patogenesis dispepsia : sekresi asam gaster, inflamasi terkait Helikobakter pilori, dan gangguan motilitas gastrointestinal. Perkiraan prevalensi keseluruhan menunjukkan bahwa gangguan motilitas (hipomotilitas antral dan kelambatan pengosongan gastrik) sangat sering timbul pada keempat kelompok gejala. Hipersekresi asam dapat timbul dalam sekelompok terbatas penderita dispepsia serupa-refluks, bila data diasumsikan didapat dari penderita esofagitis. Walaupun demikian tak ada bukti peran hipersekresi asam pada tipe dispepsia lainnya. Inflamasi terkait Hp tampaknya

tersebar merata pada keempat kelompok gejala, tak ada pola gejala tertentu yang diakibatkan oleh infeksi Hp (17).

Tabel 1. Kategori gejala pada dispepsia.

Subgrup dispepsia	Gejala yang predominan ( paling mengganggu )
Tipe dismotilitas	Rasa tak nyaman abdominal bagian atas (bukan nyeri) Rasa tak nyaman dapat dilukiskan sebagai : Cepat kenyang Kembung di abdomen bagian atas Rasa penuh post-prandial Mual 'Retching' atau muntah
Tipe ulser	Nyeri epigastrik (bukan rasa tak nyaman) Nyeri dapat berkaitan dengan makanan Nyeri dapat dikurangi oleh antasid atau obat pereduksi asam Dapat terbangun karena nyeri pada malam hari
Tipe nonspesifik	Tak ada gejala yang menonjol
Refluks simptomatik	'Heart burn' atau regurgitasi asam (jarang di Asia)

Sumber : Talley NJ, Lam SK, Goh KL, Fock KM. J Gastroenterol. Hepatol. 1998 ; 13 : 336

Tabel 2. Penyebab dispepsia kronik.

Penyakit	Petunjuk pada evaluasi klinik
Dispepsia fungsional (non-ulser)	Usia muda; tak ada tanda-tanda alarm
Ulserasi peptik kronik	Pemakai OAINS; Serologi Helikobakter pilori (Hp) positif; Perokok; Riwayat perdarahan atau anemia
Refluks gastro-esofageal	Keluhan 'Heartburn' atau regurgitasi asam dominan
Kanker gaster	Usia lanjut di saat awitan; tanda-tanda alarm seperti penurunan berat badan; Serologi Hp positif
Lain-lain :	
Penyakit traktus bilier	Nyeri tipe bilier
Pankreatitis kronik	Nyeri menetap; menjalar ke belakang; salah guna alkohol; diabetes melitus
Angina intestinal	Hanya nyeri post prandial; takut makan; penurunan berat badan; perokok
Diabetes melitus	Riwayat diabetes; komplikasi diabetes lainnya
Obat	Teofilin; besi; kalium; digoksin; antibiotik

Sumber : Talley NJ, Lam SK, Goh KL, Fock KM. J Gastroenterol. Hepatol. 1998 ; 13 : 336

Pada masing-masing kelompok gejala dispepsia peranan Hp bervariasi. Gambarannya adalah sebagai berikut (17) :

- pada dispepsia tipe refluks perannya meragukan
- pada dispepsia tipe ulser Hp berperanan melalui peradangan dengan prevalensi antara 28% - 70%. Hal ini setara dengan yang didapatkan pada gastritis dan individu asimtomatis
- pada dispepsia tipe dismotilitas tak ada bukti peran Hp, walaupun sekitar 50% kelompok ini ditemukan Hp positif.
- pada dispepsia 'tipe non-spesifik' tak ada perbedaan proses pengosongan lambung antara kelompok Hp positif dan Hp negatif.

## B. HELIKOBAKTER PILORI

Hp selalu mengakibatkan inflamasi, meskipun banyak individu terinfeksi tetap asimtomatis. (18). Ulkus peptikum dan karsinoma gastrik timbul hanya pada subset individu yang terinfeksi secara kronik. Perbedaan respons ini diperkirakan disebabkan oleh faktor bakterial maupun faktor inang. Keberhasilan Hp sebagai patogen gaster bergantung pada mekanisme-mekanisme patogenik (lihat Tabel 3) dan faktor-faktor virulensi ('maintenance factors') (lihat Tabel 4) (19).

Goodwin dan Levi mengajukan 2 hipotesis berbeda untuk menjelaskan kemungkinan jejas gastroduodenal akibat Hp. Hipotesis Goodwin (hipotesis "kebocoran atap") menyatakan bahwa Hp berperan pada jejas gastroduodenal dengan cara merusak pertahanan mukosa lokal. Sebaliknya, hipotesis Levi (hipotesis "rantai gastrin") menyatakan bahwa Hp meningkatkan pelepasan gastrin. Akibat peningkatan gastrin, timbul hiperasiditas gaster. Hasil akhir hiperasiditas gaster adalah jejas gastroduodenal. (19).

Tabel 3. Garis besar mekanisme-mekanisme patogenik Hp

---

Penurunan integritas mukosa (Hipotesis "kebocoran atap")	
Toksin dan enzim-enzim yang potensial toksik	
Sitotoksin	Lipase
Urease	Fosfolipase A
Musinase	Hemolisin
Lipopolisakarida	
Inflamasi	
Invasi mukosa	Fosfolipase A
Aktivasi netrofil	'Platelet activating factor'
Aktivasi monosit dan makrofag	Fenomena otoimun
Lekotrien B <sub>4</sub>	Infiltrasi dan degranulasi eosinofil
Inhibisi migrasi leukosit	IgE serum dan Ig E spesifik terikat-basofil
Peningkatan kadar gastrin	
Hipotesis "rantai gastrin"	
Sekresi pepsin	

---

Sumber : Dunn BE. Gastroenterol. Clin. North Am. 1993 ; 22 (1) : 44

### B.1.Aspek mikrobiologik

Hp adalah bakteri Gram negatif berbentuk spiral, yang mempunyai lapisan pelindung halus dan 5 - 6 flagela berselubung dengan ujung bulat. Hp mempunyai panjang 2-4 µm dan lebar 0,5 - 1,0 µm. In vitro, Hp bersifat mikroaerofilik dan membutuhkan media pertumbuhan yang kompleks karena jalur-jalur metabolik utamanya masih sulit dipahami (8,,20). Hp tumbuh optimal pada pH 6.0 - 7.0 dan mati atau tak tumbuh pada pH lumen gaster (12).

Sebagian besar dari spesies Helikobakter yang ada membentuk koloni pada hewan-hewan inang spesifik. Secara alamiah, Hp menginfeksi manusia dan kerbau. Laporan terakhir menunjukkan infeksi terjadi juga pada kucing piaraan (20).

Hp hidup di dalam lapisan mukus yang melapisi mukosa tipe gastrik, sebagian kecil bakteri ini melekat pada mukosa. Mukosa antral gastrik adalah *niche* ekologi yang umum. Bentuk spiral dan flagelanya menyebabkan Hp motil dalam lingkungan mukus (18).

Walaupun bersifat noninvasif, Hp adalah patogen sejati karena bakteri ini selalu mengakibatkan inflamasi. Banyak studi menunjukkan bahwa kolonisasi epitel mengakibatkan kerusakan sel. Kerusakan ini diduga sebagiannya diakibatkan oleh produk bakteri yang toksik (18).

Tabel 4. Garis besar faktor 'maintenance' Hp.

---

Bentuk spiral dan motilitas/flagela
Enzim-enzim dan protein-protein adaptif :
Urease
Katalase
Protein inhibitor sekresi asam gastrik
Daya lekat ('adherence')
Adhesin bakterial
Reseptor sel epitel

---

Sumber : Dunn BE. Gastroenterol. Clin. North Am. 1993 ; 22 (1) : 44

Urease Hp mengkatalisa proses hidrolisis urea dan menghasilkan amonia yang melindunginya dari pengaruh asam lambung (18, 20). Urease Hp aktif pada pH rendah sehingga mendukung kelestarian Hp di dalam cairan gastrik yang bersifat asam. Urease berperan dalam kolonisasi. Pada saat kolonisasi Hp dalam *niche*-mukusnya telah mapan, enzim ini berperan dalam regulasi asimilasi nitrogen(18). Peran urease dalam mempertahankan kelestarian ('survival') pasca keberhasilan kolonisasi diragukan. Inhibitor anti-urease dapat mencegah kolonisasi tetapi tak berpengaruh atas infeksi yang sudah mapan (18). Katalase mungkin merupakan suatu faktor virulensi yang membantu kelestarian Hp pada jaringan inflamasi. Fosfolipase C mampu melakukan degradasi fosfolipid mukus sehingga mengurangi hidrofobitas mukus. Lipopolisakarida dianggap memiliki aktivitas biologik rendah, tetapi dapat mengaktivasi monosit untuk menghasilkan berbagai sitokin dan mediator inflamasi (18).

Peran adhesin bakteri dan pembentukan dasaran ('pedestal') belum terjawab. Organisme yang melekat dapat melakukan internalisasi. Proses ini menjadi mekanisme pemaparan bahan antigenik kuman terhadap sistim imun. Namun pentingnya internalisasi atau invasi dalam proses inflamasi belum jelas. Organisme yang terinternalisasi dapat menghindari serangan



antimikroba. sehingga rekolonisasi mungkin berkembang dari "tempat-tempat perlindungan" itu (18).

Adhesi mikrobial mungkin merupakan faktor virulensi kritik yang terkait ulserogenesis. Dua jenis kuman Hp yang terkait ulserogenesis adalah kelompok yang melekat dan kelompok yang mampu internalisasi. Adhesi dianggap memburukkan kerusakan sel (18).

## B.2.Mekanisme patogenik

Fase awal infeksi terdiri dari 'ingestion' diikuti penetrasi lapisan mukus mengarah kepada perlekatan mukosa dan multiplikasi. Reaksi awal inang adalah infiltrasi netrofilik. Pada fase ini, bakteri dan setiap toksin bakteri masih tak terhambat oleh respon S-Ig A lokal. Satu gambaran yang sering dijumpai pada fase ini adalah invasi Hp di antara sel epitel. Besarnya invasi epitel atau internalisasi memerlukan studi lebih lanjut (18).

Fase kedua meliputi pelestarian respon inflamasi akut, sekaligus infiltrasi sel radang kronik (18). Respons imun terhadap infeksi Hp meliputi produksi antibodi (lokal dan sistemik) dan respons yang diperantarai sel, namun tidak efektif dalam menghilangkan infeksi. (20). Peran respon imun humoral lokal pada inflamasi Hp masih belum jelas. Respon imun seluler ditandai oleh banyaknya sel T. Sebagian besar sel T lamina propria adalah CD<sub>4</sub><sup>+</sup>, sedangkan sel CD<sub>8</sub> mendominasi epitel. Sel T gama/delta juga didapatkan pada lamina propria dan lapisan epitel (18).

Pada mukosa gaster yang meradang, terjadi peningkatan produksi mediator inflamasi (antara lain IFN $\gamma$ , faktor aktivasi trombosit, TNF $\alpha$ , leukotrien, radikal oksigen) oleh imunosit dan sel mononuklear (MN) (18).

Lekosit polimorfonuklear (PMN) memiliki reseptor-reseptor untuk 'formyl-methionyl-leucyl-phenylalanine' (FMLP). Interaksi FMLP dan reseptornya menyebabkan kemotaksis, agregasi, perlekatan dan produksi superoksida. Transmigrasi lekosit menimbulkan celah fisik pada jembatan interseluler, sehingga terjadi peningkatan permeabilitas (18).

Sejumlah faktor inang seperti TNF $\alpha$  dan interleukin(IL) - 8 menginduksi kemotaksis. Produksi IL-8 meningkat bermakna pada keadaan gastritis aktif bila dibandingkan pada gastritis inaktif. FMLP bakteri dan faktor komplemen berperan pula pada kemotaksis. Sesudah mengalami aktivasi, netrofil menghasilkan banyak radikal oksigen toksik (antara lain superoksida, hidroperoksida, hidrosid, hipoklorit). Asam hipoklorit dapat bereaksi dengan amonia dan menghasilkan monokloramin yang bersifat sangat toksik terhadap sel epitel.

Namun, di dasar lapisan mukus, pH mendekati netral, sehingga amonia tak-berproton bebas berdifusi ke dalam sel epitel dan memulai terjadinya kerusakan sel (18).

Beratnya inflamasi dan degenerasi epitel tampaknya terkait dengan antibodi IgA terhadap suatu protein berberat molekul 120 kDa di jaringan (18).

Enzim urease yang terikat secara longgar pada permukaan bakteri dianggap sebagai salah satu antigen utama yang menginduksi pembentukan antibodi. Enzim urease juga dapat terdeteksi pada makrofag di lamina propria (18).

Peran amonia/amonium sebagai faktor perusak gaster masih kontroversial. Nilai pK sistim bufer amonia-amonium mendekati 9,1. Rendahnya pH lumen gaster mendukung difusi amonia ke dalam cairan gastrik menjadi ion positif amonium. Nilai pK itu menyebabkan hanya sedikit amonia tersisa dalam lingkungan yang bersifat asam. Ion positif amonium sendiri tak bersifat toksik pada sel mamalia (18).

Perbedaan derajat berat inflamasi tak hanya berhubungan dengan perbedaan virulensi atau pola reaksi inang, tetapi mungkin juga menggambarkan fase-fase infeksi yang berbeda. Sebagai contoh, pada kasus infeksi Hp pada anak-anak, jarang didapatkan lekosit PMN dalam jumlah besar. Inflamasi tampak lebih buruk pada dewasa muda, tetapi secara bertahap membaik dalam perjalanan waktu (18).

Faktor-faktor terkait-inang sangat sedikit diketahui, terutama peranan sistim imun yang dapat membantu mencegah atau bahkan memperburuk jejas gastroduodenal dalam kaitannya dengan infeksi Hp (19). Faktor inang dan lingkungan seperti gender, merokok, diet, genetik, profil sekresi asam dan antigen golongan darah Lewis dapat memodulasi respon klinis infeksi H. pylori. Namun tak ada bukti yang menunjukkan perlunya memodifikasi pengelolaan klinis infeksi H. pylori berdasarkan faktor-faktor di atas (21).

### **B.3.Epidemiologik**

Prevalensi infeksi Hp sekitar 30% di Amerika Serikat dan negara-negara maju lainnya. Di Amerika Serikat, prevalensi bervariasi sesuai usia : sekitar 50% di antara orang berusia 60 tahun dan 25% di antara yang berusia 30 tahun. Pada sebagian besar penelitian, spontanitas dapatan atau hilangnya infeksi pada orang dewasa jarang dijumpai, sehingga sebagian besar infeksi diperoleh pada masa anak-anak. Asosiasi dengan usia terutama disebabkan oleh efek kohort (20).

Prevalensi infeksi sekitar 80% di sebagian besar negara-negara berkembang. Selain dari usia, faktor risiko utama infeksi adalah tingkat pendapatan rendah (20). Kuman ini sering terkait dengan lingkungan hidup yang padat dan asupan air yang jelek, sehingga Hp lebih prevalen di negara berkembang dan kelompok individu berstatus sosioekonomi rendah (7).

Manusia berperanan sebagai reservoir utama (20) atau inang alamiah (7). Jalur yang tepat dan sumber infeksi tak diketahui (20). Fakta menunjukkan bahwa anggota-anggota satu keluarga sering membawa galur Hp yang sama. Hal itu mengesankan bahwa mereka mendapatkan infeksi dari satu sama lain atau dari satu sumber infeksi yang sama; anak-anak sering menjadi sumber infeksi. DNA Hp telah pernah dibuktikan adanya pada sumber air, demikian pula kucing dapat mengidap infeksi ini. Namun, apakah sumber air maupun kucing merupakan reservoir infeksi yang penting, belum diketahui (20).

Transmisi orang-ke-orang tampaknya melalui jalur fekal-oral atau oral-oral (7). Hal ini ditunjukkan dengan adanya bakteri yang tumbuh pada kultur feses (20).

#### **B.4. Metoda diagnosis**

Diagnosis infeksi Hp dapat dikelompokkan dalam metode invasif dan non-invasif. Metode invasif melibatkan endoskopi atau biopsi gaster, sedangkan metode non-invasif tak memerlukan endoskopi. Kelebihan, kekurangan dan tujuan pemanfaatan masing-masing metode dapat dilihat pada Tabel 5 (22).

Kultur kuman Hp membutuhkan waktu yang lebih lama dibanding dengan kuman lain, dan untuk itu sedikitnya dibutuhkan waktu pengeraman 4 - 5 hari. Bila dikerjakan di laboratorium dengan tingkat pengalaman tinggi secara teoritik cara ini adalah yang sangat peka. Sebaliknya dengan pengalaman rendah hasilnya sering mengecewakan (23).

Kultur lebih dipilih daripada histologi untuk mengetahui resistensi terhadap antibiotik pada penderita yang telah diterapi atau berasal dari area geografik atau etnik dengan kemungkinan resistensi terhadap antibiotik (24).

Tabel 5. Perbandingan antar metode deteksi Hp yang tersedia.

Metode	Sensitivitas (%)	Spesifisitas (%)	Tujuan utama	Keterangan
1. Dengan endoskopi				
Kultur	85 - 100	100	Uji kepekaan	Baku emas, sulit dikerjakan, mahal
Histopatologi	85 - 90	85 - 100	Diagnosis	Diagnosis baku, mudah, murah
Uji urease	75 - 95	75 - 100	Diagnosis cepat ruang endoskopi	Hasil cepat, mudah, murah
2. Tanpa endoskopi				
Serologi (IgG anti-Hp)	90 - 95	90	Skrining Diagnosis	Tak dapat dibedakan infeksi aktif atau pasca infeksi
Uji nafas urea (13C / 14C)	90 - 100	90 - 100	Skrining Uji hasil terapi	Perlu peralatan mahal, mudah

Sumber : Padmomartono FS. Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan II IPD. 1997 : 218

### C. KELAINAN MUKOSA GASTER DAN DUODENUM TERKAIT INFEKSI Hp

Hp dan inflamasi yang disebabkan nya paling nyata di lambung, tetapi dapat juga ditemukan di tempat-tempat dengan metaplasia gastrik dan heterotopia (misalnya bulbus duodeni). Infeksi Hp menginduksi terjadinya gastritis superfisial kronik, yang meliputi infiltrasi sel radang polimorfonuklear dan mononuklear pada mukosa dan jejas pada sel-sel epitel (20).

Di Amerika Serikat, paling sering ditemukan pola gastritis predominan antrum (20). Pada umumnya, pola ini terkait sangat erat dengan ulkus duodenum (18, 20). Inflamasi kronik mukosa adalah suatu syarat mutlak ('syne qua non') kejadian ulkus peptik. Pada lambung, hal ini merupakan akibat langsung infeksi Hp jangka panjang. (18). Pada individu dengan gastritis terjadi pengurangan sel D dan kadar somatostatin. Somatostatin berfungsi sebagai supresor lokal produksi gastrin oleh sel G antral. Penurunan produksi somatostatin akan mengakibatkan penderita cenderung memiliki kadar gastrin lebih tinggi, sekresi asam basal lebih tinggi dan hipertrofi mukosa korpus gaster (8). Pada duodenum, duodenitis kronik aktif timbul, bila Hp menginfeksi bercak-bercak metaplasia gastrik duodenal (18).

Gastritis predominan antral mungkin disebabkan oleh proteksi relatif korpus akibat keluaran asam yang tinggi. Bertumpu pada alasan di atas, gastritis predominan antral dan metaplasia gastrik di duodenum dapat dipandang sebagai petunjuk peningkatan produksi asam lambung (18).

Di negara-negara berkembang, pola pangastritis predominan. Pola ini secara epidemiologik terkait dengan ulkus gaster (18, 20) dan karsinoma gaster (20). Analisis longitudinal pada sediaan biopsi gaster yang didapat dari penderita yang sama beberapa tahun kemudian menunjukkan bahwa inflamasi dapat berlanjut menjadi atrofi, metaplasia intestinal, displasia dan akhirnya karsinoma (18, 20).

Berbagai mekanisme sitopatik dianggap berperan dalam atrofi : sitotoksitas langsung pada sel induk ('stem cells'), konsentrasi amonia tinggi, protease netrofil yang merusak, antibodi dengan reaksi-silang, radikal superoksida dan lain-lain. Selain hal-hal di atas, sinergi dengan agen perusak : refluks bilio-pankreatik, OAINS, alkohol dan diit tinggi garam. Proses ini menjadi ireversibel bila perkembangan atrofi kelenjar ini disertai fibrosis (18).

Metaplasia intestinal merupakan suatu fenomena transien, yang menunjukkan penyimpangan pada fenomena diferensiasi-regenerasi dalam mengatasi erosi mukosa. (18). Metaplasia intestinal ini bermanifestasi sebagai penggantian epitel mukosa gaster dengan epitel tipe Goblet dan tipe 'intestinal brush border'.(8). Metaplasia intestinal dini dapat secara bertahap kembali ke normal. Namun bila jejas mukosa berulang, metaplasia intestinal menjadi ekstensif dan ireversibel. Pada akhirnya, kerja mutagen akan menentukan perkembangan metaplasia intestinal tipe 3 yang disertai peningkatan risiko transformasi karsinomatosa. (18).

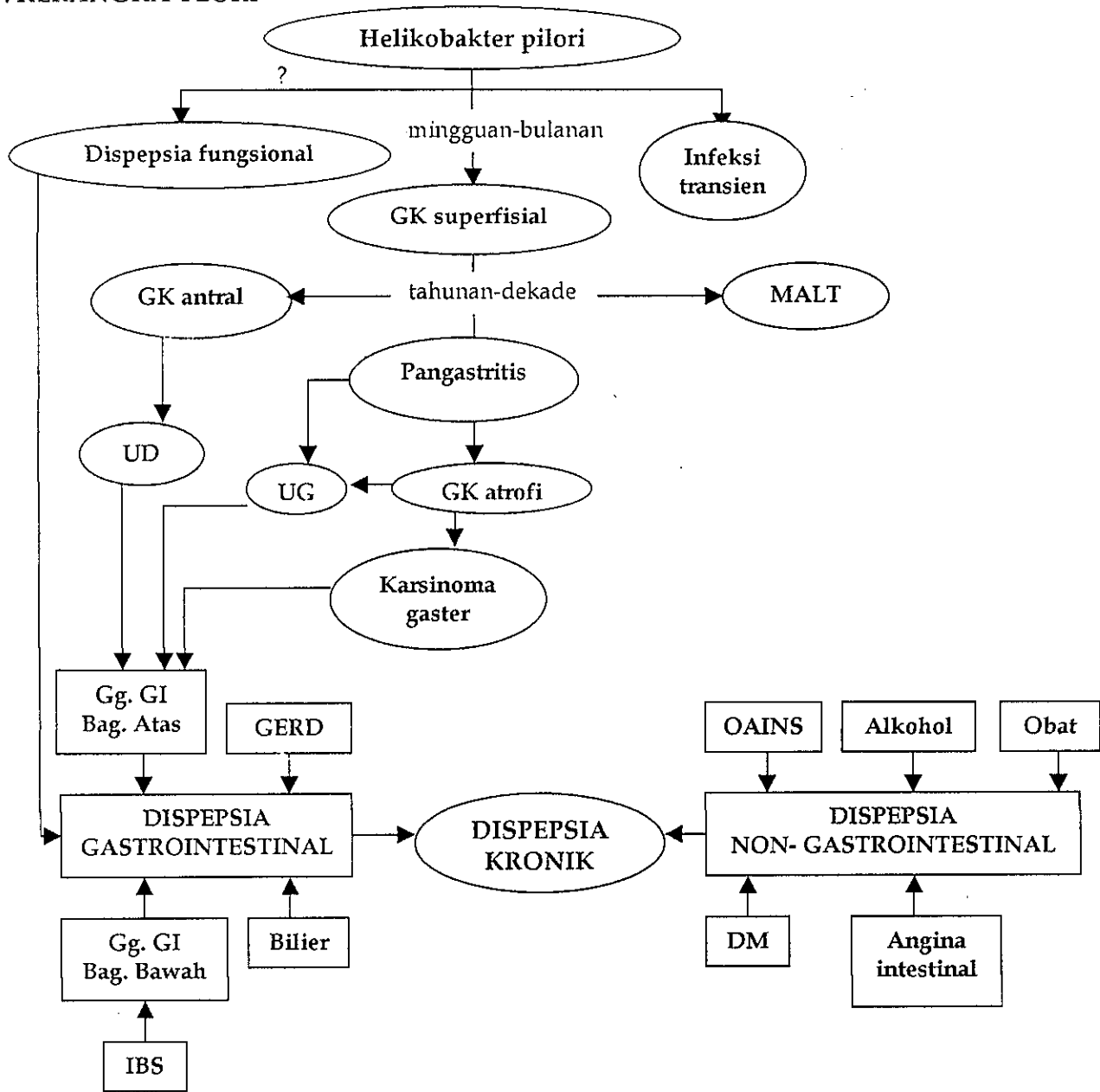
Usia individu pada saat mendapatkan infeksi mempengaruhi pola infeksi di lambung, pola perjalanan penyakit (20) dan menentukan kelainan akhir mukosa (9). Infeksi yang didapatkan pada usia anak-anak awal akan menyebabkan ulkus gaster dan karsinoma gaster, sedangkan infeksi pada usia setelah anak-anak akan berkembang menjadi gastritis predominan-antral dan ulkus duodenum (20).

Infeksi dini di negara-negara sedang berkembang, mungkin menyebabkan atrofi gaster disertai peningkatan risiko kanker gaster. Saat ini, hal di atas masih menjadi perkiraan. Infeksi yang timbul pada usia lebih lanjut terutama mengakibatkan antritis, disertai peningkatan kemungkinan terjadi ulkus duodeni (9).

Individu dengan keluaran asam rendah akibat imaturitas, infeksi interkuren dan malnutrisi, akan kehilangan 'proteksi' asam terhadap korpus bila suatu saat terinfeksi Hp. Pangastritis akan terjadi, dan menyebabkan atrofi glanduler diikuti penurunan keluaran asam lebih lanjut (25). Perubahan ini disebut sebagai metaplasia intestinal (dulu gastritis atrofik) (8). Ulkus duodeni sangat tak mungkin timbul, tetapi individu ini berrisiko mendapatkan ulkus gaster dan kanker gaster. (25)

Di negara-negara miskin di mana infeksi Hp terjadi pada usia anak, peningkatan keluaran asam oleh hipergastrinemia tak memadai untuk memulai proses 'metaplasia gaster → duodenitis → ulserasi' sebelum didahului oleh atrofi korpus dan penurunan keluaran asam. Di negara-negara itu didapatkan prevalensi infeksi Hp tinggi tetapi prevalensi ulkus duodeni rendah. (25).

D. KERANGKA TEORI



Keterangan : UD = ulkus duodeni; UG = ulkus gaster; GK = gastritis kronik; Gg. GI = gangguan gastro-intestinal; DM = diabetes melitus; MALT = mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma ; OAINS = obat anti inflamasi non steroid; IBS = irritable bowel syndrome; GERD = gastroesophageal reflux disease.

### BAB III. METODOLOGI PENELITIAN

#### A. RANCANGAN PENELITIAN

Penelitian ini bersifat observasional, dengan rancangan penelitian Belah lintang.

#### B. TEMPAT DAN WAKTU

B.1.Tempat : Poliklinik dan Ruang rawat inap RSUP Dr. Kariadi Semarang

B.2.Waktu : Juli 1998 - Juni 1999

#### C. POPULASI STUDI

Penderita dispepsia gastrointestinal yang menjalani rawat jalan dan rawat inap di RSUP Dr. Kariadi

#### D. SAMPEL

a.Penderita dispepsia kronik dengan kausa gastrointestinal bagian atas

b.Besar sampel :

Penghitungan berdasarkan rumus sampel tunggal untuk estimasi proporsi suatu populasi dengan menggunakan ketepatan absolut atas data nominal :

$$n = (z\alpha)^2 \times p \times (1 - p) / d^2$$

$p = 81,91\%$ . Tingkat kemaknaan  $95\% \sim z\alpha = 1,96$ . Ketepatan absolut  $10\% \sim d = 10\%$

Besar sampel ( $n$ ) = 57 orang.

#### E. KRITERIA INKLUSI DAN EKSKLUSI

##### 1.Kriteria inklusi

Responden dimasukkan ke dalam penelitian ini berdasarkan kriteria :

- penderita dispepsia kronik oleh karena kelainan saluran cerna bagian atas
- bersedia menjadi responden

##### 2.Kriteria eksklusi

Responden dikeluarkan dari penelitian ini, bila :

- mempunyai riwayat mendapatkan obat-obat anti Helikobakter pilori
- ada indikasi kontra untuk dilakukan pemeriksaan endoskopi



## F. BAHAN DAN ALAT

### 1. Endoskopi gastrointestinal

- a. Alat endoskopi merk Olympus CLV-U 20 dilengkapi forsep biopsi 7 Fr
- b. Bahan pencuci alat endoskopi : Activated dialdehyde (CIDEX)

### 2. Pemeriksaan histopatologi

- a. Tempat dan media transpor bahan biopsi ('buffered formalin' 10%)
- b. Bahan cat Hematoksilin Eosin, keping gelas obyek dan keping gelas penutup.
- c. Mikroskop binokuler merk Olympus CHS dengan pembesaran sampai 1000 x.

### 3. Pengolahan data

- a. Deskriptif : frekuensi, proporsi dan nilai rerata.
- b. Tes  $\chi^2$  untuk menentukan tingkat kemaknaan perbedaan proporsi.

## G. CARA KERJA

1. Sebelum penelitian dimulai penderita mendapatkan penjelasan tentang tujuan penelitian, prosedur pemeriksaan dan manfaat yang akan diperoleh.
2. Responden yang setuju memberikan persetujuan tertulis pada lembaran 'informed consent' yang disediakan.
3. Anamnesis dan pemeriksaan fisik dilakukan untuk menentukan ada tidaknya kriteria eksklusi pada responden, dengan menggunakan kuesioner yang ada. Pengambilan data untuk kuesioner dilakukan oleh peneliti.
4. Responden yang memenuhi kriteria inklusi dan tak ditemukan adanya kriteria eksklusi padanya, menjalani pemeriksaan endoskopi dan biopsi mukosa antrum 2 cm prepiloric di dua lokasi. Biopsi mukosa korpus dan duodenum masing-masing di dua lokasi dilakukan bila didapatkan kelainan secara endoskopis. Karakteristik kelainan gaster dan duodenum yang tampak secara endoskopis dicatat. Pemeriksaan dan biopsi dilakukan oleh seorang Ahli Endoskopi yang telah ditetapkan.
5. Bahan biopsi dimasukkan ke dalam 'buffered formalin' 10% sebagai bahan fiksasi, selanjutnya dikirimkan ke Laboratorium Patologi Anatomi RSUP Dr. Kariadi.
6. Bahan biopsi mengalami preparasi dan selanjutnya dicat dengan bahan Hematoksilin Eosin.
7. Bahan biopsi yang telah dicat selanjutnya dibaca oleh seorang Ahli Patologi Anatomi yang telah ditetapkan.

8.Data kuesioner, hasil pemeriksaan endoskopi dan histopatologi selanjutnya ditabulasi dan disajikan secara deskriptif.

## H. DEFINISI OPERASIONAL

### 1. Dispepsia kronik

Nyeri atau rasa tak nyaman abdominal atau gejala-gejala lain yang dapat dirujuk kepada saluran cerna bagian atas yang bersifat episodik, rekuren atau persisten selama 4 minggu atau lebih.

#### 1.a. Dispepsia tipe ulkus

Subyek dengan nyeri atau rasa tak nyaman di perut bagian atas dan minimal 3 dari gejala:

- 1.diperingat oleh makanan
- 2.diperingat oleh antasid
- 3.timbul sebelum makan atau saat lapar
- 4.timbul pada malam hari (membangunkan subyek dari tidurnya)

#### 1.b. Dispepsia tipe dismotilitas

Subyek dengan nyeri atau rasa tak nyaman di perut bagian atas dan minimal 3 dari gejala:

- 1.mual atau muntah sekali atau lebih per bulan
- 2.sering kembung
- 3.mudah kenyang
- 4.diperberat oleh makanan atau susu
- 5.timbul setelah selesai makan
- 6.diperingat oleh serdawa

#### 1.c. Dispepsia tipe refluks

Subyek dengan nyeri atau rasa tak nyaman di perut bagian atas dan minimal satu dari:

- 1.rasa dada terbakar
- 2.regurgitasi asam

#### 1.d. Dispepsia tipe nonspesifik

Subyek dengan nyeri atau rasa tak nyaman di perut bagian atas dan tak sesuai dengan ketiga kategori di atas.

## 2. Tampilan endoskopis

### 2.a. Gastritis eritematus/gastritis eksudativa

Eritema sepotong-sepotong ('patchy'), nodularitas halus, hilangnya kilauan dan eksudat pungtata. Kadang-kadang tampak kerapuhan ringan. Lokasi : predominan antrum.

### 2.b. Gastritis erosiva datar ('Flat erosive gastritis')

Erosi datar predominan. Selapis eksudat bisa menutupi lesi-lesi itu. Kadang-kadang ada penjarangan linier erosi sepanjang lipatan mukosa dan eritema fokal. Lokasi : predominan antrum atau pangastritis.

### 2.c. Gastritis erosive meninggi ('Raised erosive gastritis')

Erosi meninggi dominan

### 2.d. Haemorrhagic gastritis.

Titik-titik perdarahan pungtata (petekial) atau ekimotik, atau perdarahan nyata ke dalam lumen.

### 2.e. Gastritis hiperplastik rugal

Hiperrugositas menyolok yang tak dapat dihilangkan dengan inflasi lambung. Pada Penyakit Menetrier tampak banyak sekali mukus. Pada gastrinoma mungkin tampak aksentuasi menyolok pola area gastrik disertai sekresi cairan tanpa warna yang sangat banyak. Pada gastritis hiperplastik hipersekreterik tampak diskolorasi ireguler pada pelipatan yang menebal, hilangnya kilauan dan bintik-bintik eksudat adheren/melekat.

### 2.f. Gastritis refluks enterogastrik

Eritema menyolok, edema, hiperrugositas dan refluks empedu ke lumen. Kemungkinan tampak pula diskolorasi merah-daging yang intens, dan lipatan-lipatan gastrik dekat stoma edematus sampai kelihatan polipoid.

## 3. Gambaran histopatologis

### 3.a. Helikobakter pilori

Hp positif : bila ditemukan bakteri berbentuk huruf S, spiral dan kurva.

Penderajadan sesuai kriteria :

*Ringan* : ditemukan beberapa kuman di permukaan epitel mukosa

*Sedang* : ditemukan koloni di 'gastric pit' dan kelenjar

*Berat* : ditemukan koloni di permukaan, 'gastric pit' dan cenderung infiltratif intraepitelial.

### 3.b. Gastritis kronik

Gambaran infiltrasi limfosit, sel plasma dan sel-sel polimorfonuklear (PMN) pada lamina propria superfisial. Derajat inflamasi dibagi dalam 4 derajat :

*Tak ada* : hanya sebulan limfosit dan sel plasma, tanpa pmn di tunika propria

*Ringan* : jumlah lekosit pmn bertambah dalam tunika propria.

*Sedang* : Derajat Ringan + jelas infiltrasi pada epitel foveola

*Berat* : Derajat Sedang + mikroabses (selalu)

### 3.c. Atrofi mukosa

Hilangnya jaringan kelenjar mukosa lambung.

*Tak ada* : tak terdapat atrofi

*Ringan* : gastric pit bertambah panjang, tebal mukosa  $\frac{3}{4}$  normal + terdapat sebulan lekosit, limfosit sel plasma pada lamina propria

*Sedang* : Derajat Ringan + mukosa lebih tipis dari atrofi ringan, sel parietal dan sel chief semuanya hilang, terlihat metaplasia intestinal dan kelenjar regeneratif.

*Berat* : Derajat Sedang disertai mukosa tipis, sisa kelenjar mukosa, bangunan psedofolikel.

### 3.d. Metaplasia

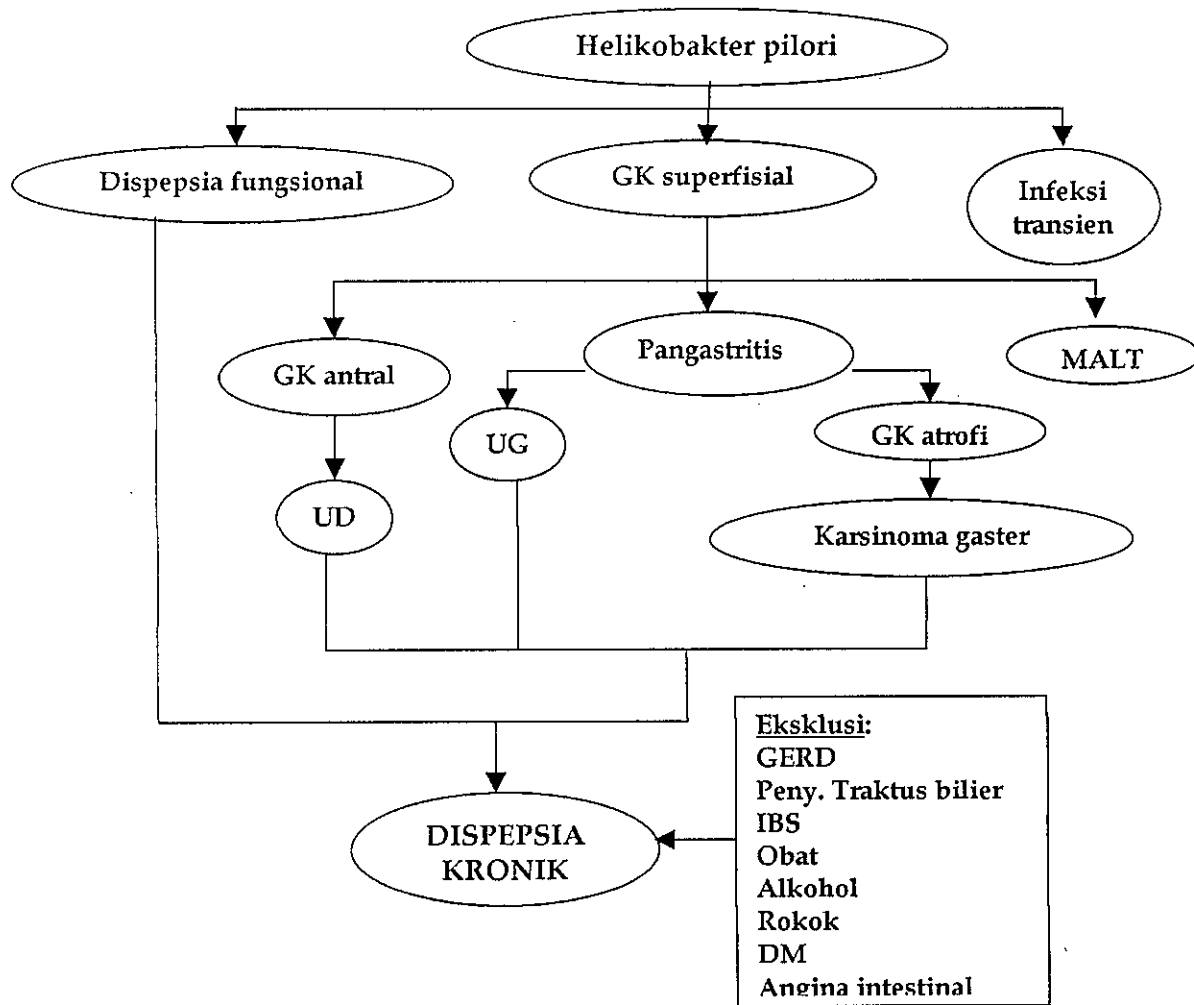
*Tak ada* : tak terdapat metaplasia

*Ringan* : metaplasia < 20%.

*Sedang* : metaplasia 20 - 50%

*Berat* : metaplasia > 50%

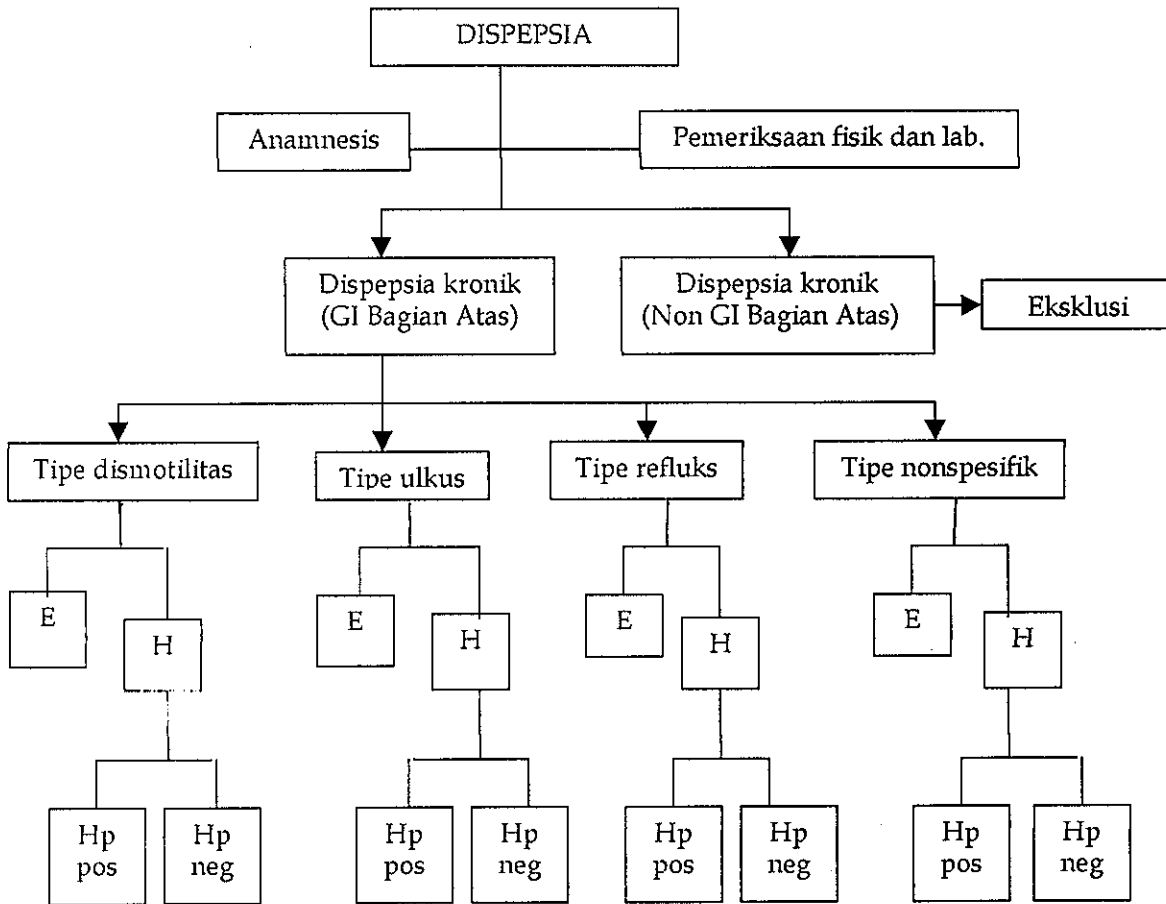
## H. KERANGKA KONSEP



Keterangan :

GK = gastritis kronik; UD = ulkus duodeni; UG = ulkus gaster; MALT = mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma; GERD = Gastroesophageal reflux disease; IBS = irritable bowel syndrome

# I. BAGAN ALUR PENELITIAN



Keterangan : E = pemeriksaan endoskopi; H = pemeriksaan histopatologi; GI = gastrointestinal

## BAB IV. HASIL PENELITIAN

### A. HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

#### 1. Karakteristik umum

##### 1.1. Demografis

Subyek yang memenuhi kriteria penelitian sejumlah 60 orang terdiri dari 24 (40%) pria dan 36 (60%) wanita. Rerata usia 42,8 tahun dengan rentang usia 18 – 80 tahun, sebagian besar berada pada dekade III – V. Usia termuda 18 tahun, tertua 80 tahun.

##### 1.2. Dispepsia

Sebagian besar subyek mengalami dispepsia tipe dismotilitas (45%) dan tipe ulkus (28,4%) (lihat Tabel 6).

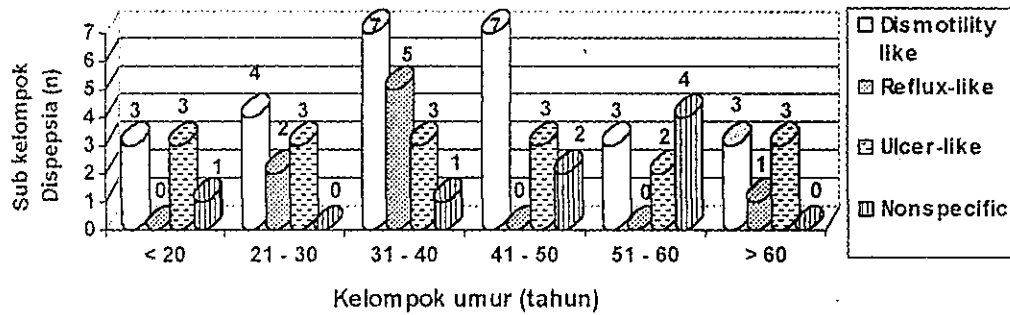
Tabel 6. Distribusi subyek berdasarkan subkelompok dispepsia.

Sub kelompok keluhan dispepsia								Jumlah	
Tipe dismotilitas		Tipe ulkus		Tipe refluks		Nonspesifik		n	%
n	%	n	%	n	%	n	%		
27	45	17	28,4	8	13,3	8	13,3	60	100

Dispepsia tipe dismotilitas terbanyak didapatkan pada kelompok usia dekade IV dan V, sedangkan pada kelompok usia lebih muda dan lebih tua didapatkan proporsi yang lebih sedikit. Tipe ulkus didapatkan hampir pada semua kelompok usia. Tipe refluks juga banyak didapatkan pada kelompok usia dekade IV, sedangkan tipe nonspesifik pada usia dekade VI. (lihat Tabel 7 dan Gambar 1).

Tabel 7. Distribusi subkelompok keluhan dispepsia berdasarkan usia.

Jenis subkelompok keluhan	Kelompok usia (tahun)												Jumlah	
	< 20		21-30		31-40		41-50		51-60		>60		n	%
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%		
Ulcer-like	3	5	3	5	3	5	3	5	2	3,3	3	5	17	28,4
Reflux-like	0	0	2	3,3	5	8,3	0	0	0	0	1	1,7	8	13,3
Dysmotility-like	3	5	4	6,7	7	11,7	7	11,7	3	5	3	5	27	45
Nonspecific	1	1,7	0	0	1	1,7	2	3,3	4	6,7	0	0	8	13,3
Jumlah	7	11,7	9	15	16	26,6	12	20	9	15	7	11,7	60	100



Gambar 1. Distribusi subyek subkelompok keluhan dispepsia pada kelompok usia.

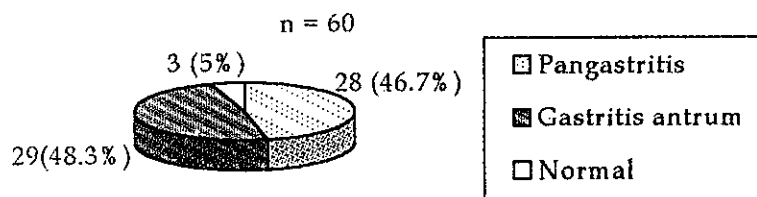
Pada sebagian besar subyek keluhan dispepsia dialami dalam waktu kurang dari 1 tahun sebelum dilakukan pemeriksaan endoskopi. Walaupun pada dispepsia tipe dismotilitas didapatkan cukup banyak juga yang dialami lebih dari 3 tahun. Dispepsia tipe ulkus didapatkan dalam jumlah hampir merata pada pembagian berdasarkan lama keluhan. (Lihat Tabel 8).

Tabel 8. Distribusi dispepsia berdasarkan subkelompok keluhan dan lama diderita.

Jenis subkelompok keluhan	Lama dispepsia (bulan)								Jumlah	
	1-11		12-23		24-35		35-		n	%
Ulcer-like	6	10	4	6,67	3	5	4	6,67	17	28,34
Reflux-like	5	8,33	0	0	2	3,33	1	1,67	8	13,33
Dismotility-like	11	18,33	5	8,33	2	3,33	9	15	27	44,99
Nonspecific	4	6,67	1	1,67	2	3,33	1	1,67	8	13,34
Jumlah	26	43,33	10	16,67	9	14,99	15	25,01	60	100

### 1.3. Tampilan endoskopis

Berdasarkan tampilan endoskopis, didapatkan proporsi gastritis 95% (n = 57). Secara topografis tidak didapatkan gastritis korpus murni tanpa disertai gastritis antrum. (Lihat Gambar 2).



Gambar 2. Topografis kelainan mukosa gaster.

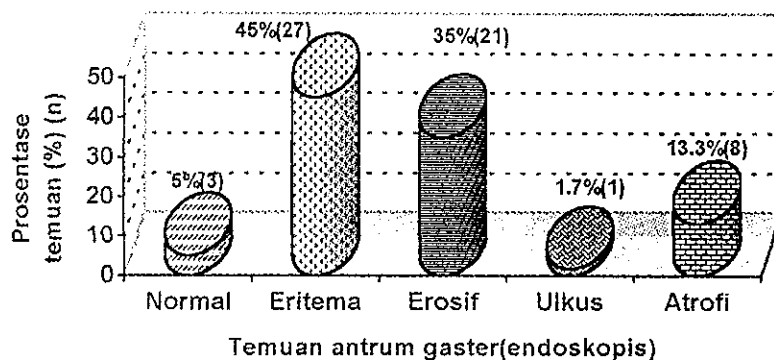
Tampilan endoskopis mukosa antrum menunjukkan sebagian besar mengalami gastritis eritematus dan gastritis erosif. Mukosa korpus menunjukkan sebagian besar normal. Ulkus



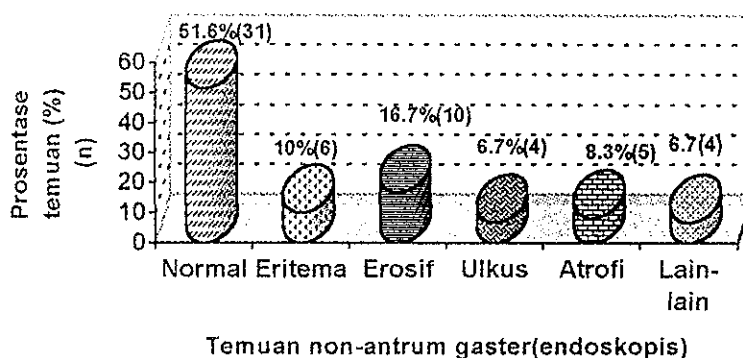
gaster lebih sering didapatkan pada lokasi di luar antrum (antrum : nonantrum = 1 : 4). (Lihat Tabel 9, Gambar 3 dan 4)

Tabel 9. Tampilan endoskopis mukosa gaster

Lokasi	Jenis tampilan endoskopis													
	Normal		GE		GEr		UG		GA		Lain-lain		Jumlah	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Antrum	3	5	27	45	21	35	1	1,7	8	13,3	0	0	60	100
Korpus	31	51,6	6	10	10	16,7	4	6,7	5	8,3	4	6,7	60	100



Gambar 3. Distribusi tampilan endoskopis antrum gaster.

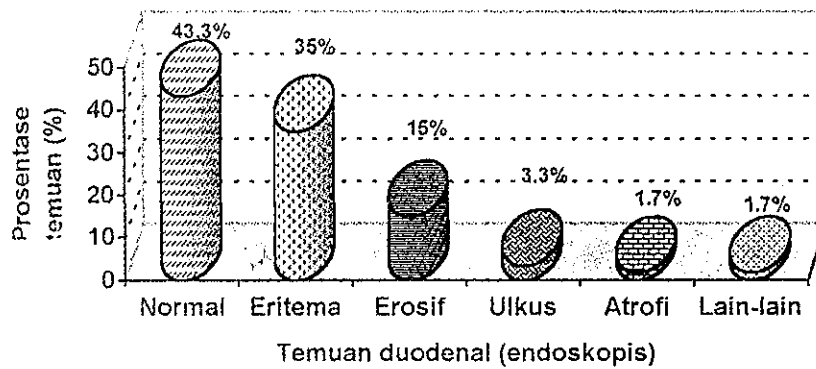


Gambar 4. Distribusi tampilan endoskopis pada gaster korpus.

Tampilan mukosa duodenum secara endoskopis sebagian besar normal (43,4%). Kelainan mukosa duodenum secara endoskopis yang terbanyak adalah berupa eritema. Duodenitis erosif dan ulkus duodeni secara bersama-sama sebanyak 18,3%. (Lihat Tabel 10 dan Gambar 5).

Tabel 10. Distribusi tampilan endoskopis pada duodenum

Lokasi	Jenis Tampilan endoskopis													
	Mukosa normal		Eritema		Duodenitis Erosif		Ulkus Duodeni		Duodenitis Atrofi		Lain-lain		Jumlah	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Bulbus duodeni	26	43,3	21	35	9	15	2	3,3	1	1,7	1	1,7	60	100



Gambar 5. Distribusi tampilan endoskopis pada duodenum.

#### 1.4. Temuan histopatologis

Secara histopatologis, temuan yang didapat pada gaster terutama gastritis kronik aktif. Perbandingan proporsi gastritis kronik aktif di antrum dengan di korpus adalah 90% : 76,5%. Proporsi gambaran atrofi mukosa dan metaplasia intestinal di antrum tak berbeda bila dibandingkan dengan di korpus yaitu berturut-turut 61,7% vs 61,8% dan 41,6% vs 40%. (Lihat Tabel 11).

Tabel 11. Distribusi temuan histopatologis pada gaster.

JENIS TEMUAN HISTOPATOLOGIS	Antrum (N=60)		Korpus (N=34)	
	frekuensi	%	frekuensi	%
Gastritis kronik aktif				
Ringan	48	80	21	61,8
Sedang	6	10	5	14,7
Berat	0	0	0	0
Gastritis kronik inaktif	6	10	8	23,5
Mukosa atrofi				
Ringan	27	45	13	38,2
Sedang	9	15	8	23,5
Berat	1	1,7	0	0
Mukosa normal	18	30	12	35,3
Mukosa hiperplasi	5	8,3	1	2,9
Metaplasia				
Ringan	23	38,3	14	41,2
Sedang	0	0	0	0
Berat	2	3,3	3	8,8
Metaplasia tak ada	35	58,4	17	50

Kelainan histopatologis duodenum terbanyak berbentuk duodenitis kronik aktif (86,3%). Ulkus didapatkan pada satu sediaan (4,6%). Atrofi mukosa duodenum didapatkan pada

proporsi yang hampir sama dengan di gaster, tetapi proporsi metaplasia gastrik di duodenum lebih sedikit daripada di gaster. (Lihat Tabel 12).

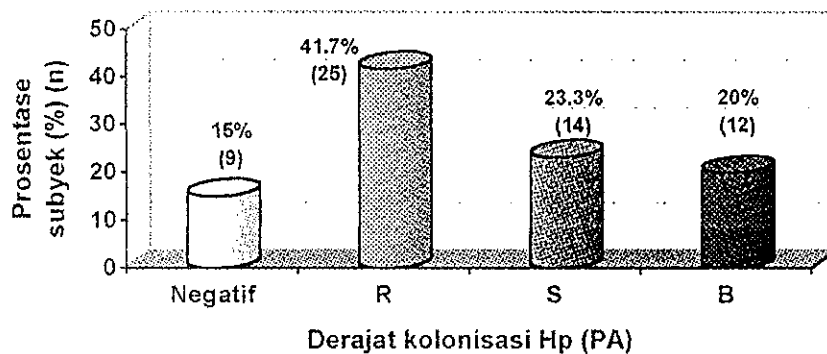
Tabel 12. Distribusi temuan histopatologis pada duodenum.

JENIS TEMUAN HISTOPATOLOGIS	D u o d e n u m (N=22)	
	frekuensi	%
Duodenitis kronik aktif		
Ringan	16	72,7
Sedang	3	13,6
Berat	0	0
Duodenitis kronik inaktif	2	9,1
Ulkus duodeni	1	4,6
Mukosa atrofi		
Ringan	8	36,4
Sedang	3	13,6
Berat	0	0
Mukosa tak atrofi	11	50
Metaplasia		
Ringan	2	9,1
Sedang	0	0
Berat	0	0
Metaplasia tak ada	20	90,9

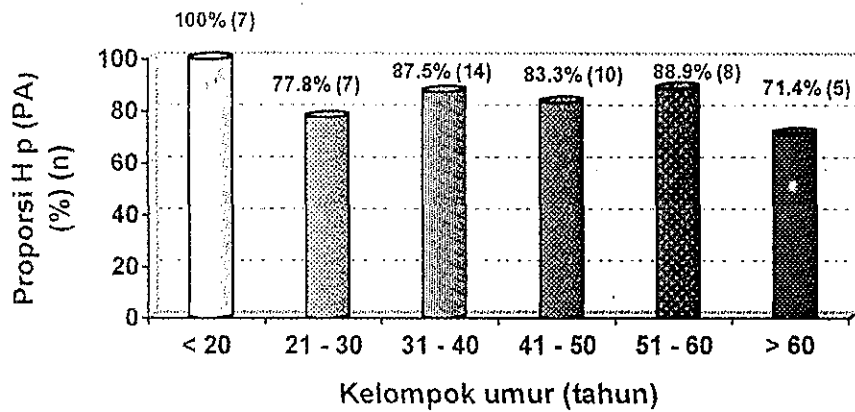
## 2. Karakteristik khusus (terkait Helikobakter pilori)

### 2.1. Proporsi

Proporsi Hp positif pada seri penelitian kali ini adalah 85% (n = 51), dengan kolonisasi tingkat sedang - berat sedikit lebih banyak bila dibandingkan dengan kolonisasi ringan (43% vs 41,7%) (Lihat Gambar 6).



Gambar 6. Distribusi tingkat kolonisasi kuman Hp di antrum.



Gambar 7. Distribusi derajat kolonisasi berdasarkan kelompok usia.

Berdasarkan kelompok usia didapatkan proporsi dengan kolonisasi positif hampir sama banyak pada semua kelompok umur. Kelompok umur dekade II, IV - VI mempunyai proporsi lebih besar dari kelompok lainnya (Lihat Gambar 7).

Tabel 13. Distribusi derajat kolonisasi kuman Hp dikaitkan dengan subkelompok keluhan dispepsia .

Tingkat kolonisasi kuman Hp	Tipe dispepsia								Jumlah	
	Tipe dismotilitas		Tipe refluks		Tipe ulkus		Nonspesifik			
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
negatif	3	5	1	1,7	5	8,3	0	0	9	15
Ringan	10	16,7	4	6,6	7	11,7	4	6,7	25	41,7
Sedang	8	13,3	1	1,7	4	6,6	1	1,7	14	23,3
Berat	6	10	2	3,3	1	1,7	3	5	12	20
Jumlah	27	45	8	13,3	17	28,3	8	13,3	60	100

Pada Tabel 13 didapatkan bahwa tipe dismotilitas paling banyak dikeluhkan dan timbul hampir merata pada semua tingkatan kolonisasi kuman Hp, sedangkan tipe ulkus justru lebih banyak menyertai tingkat kolonisasi ringan. Kelompok dengan Hp negatif memberikan gambaran dispepsia tipe ulkus lebih banyak.

Perbandingan karakteristik jenis kelamin dan tipe dispepsia di antara kelompok Hp positif dan Hp negatif menunjukkan (Lihat Tabel 14) :

- proporsi wanita lebih banyak daripada pria.
- dispepsia tipe dismotilitas paling banyak dikeluhkan.

Namun perbedaan-perbedaan ini secara statistik tidak bermakna.

Tabel 14. Perbandingan karakteristik jenis kelamin dan tipe dispepsia antara kelompok Hp positif dan Hp negatif.

Karakteristik	Hp positif n (%)	Hp negatif n (%)	Tingkat kemaknaan perbedaan.
Jenis kelamin (n = 60)			
- pria	21 (35)	3 (5)	$\chi^2 = 0,196$ . df = 1. p = 0,658
- wanita	30 (50)	6 (10)	
Subtipe dispepsia (n = 60)			
- tipe dismotilitas	24 (47,1)	3 (33,3)	$\chi^2 = 2,59$ . df = 2. p = 0,273
- tipe ulkus	12 (23,5)	5 (55,6)	
- tipe refluks	7 (13,7)	1 (11,1)	
- tipe nonspesifik*	8 (15,7)	0 (0)	

\* : variabel yang memiliki nilai nol (0) tak dimasukkan ke dalam analisis  $\chi^2$

## 2.2. Karakteristik endoskopik

Pada kelompok Hp positif sedang-berat temuan dalam proporsi terbesar adalah mukosa antrum erosif (21,67%) dan eritematus (16,67%), mukosa korpus dan duodenum normal (berturutannya 20% dan 21,66%); kelompok Hp positif ringan proporsi terbesar adalah mukosa antrum eritematus (21,67%), mukosa korpus normal (25%), sedangkan mukosa duodenum eritematus (18,33%). Pada kelompok Hp negatif temuan dalam proporsi terbesar adalah mukosa antrum eritematus (6,67%), mukosa korpus dan duodenum normal (berturutannya 6,67% dan 6,67%) (lihat Tabel 15, 16 dan 17).

Tabel 15. Distribusi tampilan endoskopis pada antrum gaster dikaitkan dengan derajat kolonisasi kuman Hp

Tingkat kolonisasi Hp di antrum	Jenis Tampilan endoskopis antrum gaster										Jumlah	
	Mukosa normal		Gastritis Eritematus		Gastritis Erosif		Ulkus Gaster		Gastritis Atrofi			
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
negatif	1	1,67	4	6,67	2	3,33	0	0	2	3,33	9	15
Ringan	1	1,67	13	21,67	6	10	1	1,67	4	6,67	25	41,7
Sedang	0	0	6	10	7	11,67	0	0	1	1,67	14	23,3
Berat	1	1,67	4	6,67	6	10	0	0	1	1,66	12	20,0
Jumlah (n/%)	3	5,0	27	44,0	21	35	1	1,67	8	13,33	60	100

Tabel 16. Distribusi tampilan endoskopis pada gaster korpus dikaitkan dengan derajat kolonisasi kuman Hp

Tingkat kolonisasi Hp di antrum	Jenis Tampilan endoskopis										Jumlah			
	Mukosa normal		Gastritis Eritematus		Gastritis Erosif		Ulkus Gaster		Gastritis Atrofi				Lain-lain	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
negatif	4	6,66	1	1,67	1	1,67	1	1,67	2	3,33	0	0	9	15
Ringan	15	25	1	1,67	5	8,33	1	1,67	2	3,33	1	1,67	25	41,7
Sedang	7	11,67	2	3,33	2	3,33	1	1,67	1	1,67	1	1,67	14	23,3
Berat	5	8,33	2	3,33	2	3,33	1	1,67	0	0	2	3,33	12	20,0
Jumlah (n)	31	51,7	6	10	10	16,7	4	6,7	5	8,3	4	6,7	60	100

Tabel 17. Distribusi tampilan endoskopis pada duodenum dikaitkan dengan derajat kolonisasi kuman Hp

Tingkat kolonisasi Hp di antrum	Jenis Tampilan endoskopis													
	Mukosa normal		Eritema		Duodenitis Erosif		Ulkus Duodeni		Duodenitis Atrofi		Lain-lain		Jumlah	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
negatif	4	6,67	2	3,33	2	3,33	0	0	0	0	1	1,67	9	15
Ringan	9	15	11	18,33	3	5	1	1,67	1	1,67	0	0	25	41,7
Sedang	8	13,33	4	6,67	2	3,33	0	0	0	0	0	0	14	23,3
Berat	5	8,33	4	6,67	2	3,33	1	1,67	0	0	0	0	12	20
Jumlah (n)	26	43,3	21	35,0	9	15,0	2	3,3	1	1,7	1	1,7	60	100

Perbandingan karakteristik endoskopik di antara kelompok Hp positif dan Hp negatif menunjukkan (Lihat Tabel 18) :

- topografi kelainan endoskopi gastritis antrum dan pangastritis
- tampilan endoskopi mukosa antrum eritematus dan gastritis erosif
- tampilan endoskopi mukosa duodenum eritematus dan erosif

Perbedaan-perbedaan ini secara statistik tidak bermakna.

Tabel 18. Perbandingan karakteristik endoskopik Hp positif dan Hp negatif.

Karakteristik	Hp positif n (%)	Hp negatif n (%)	Tingkat kemaknaan perbedaan.
<b>a. topografis</b>			
- pangastritis	23 (45,1)	5 (55,6)	$\chi^2 = 1,46$
- gastritis korpus*	0 (0)	0 (0)	df = 2
- gastritis antrum	26 (51,0)	3 (33,3)	nilai p = 0,481
- mukosa normal	2 (3,9)	1 (11,1)	
<b>b. tampilan mukosa antrum</b>			
- gastritis eritematus	22 (43,1)	4 (44,5)	$\chi^2 = 0,91$
- gastritis erosif dan ulkus gaster	21 (41,2)	3 (33,3)	df = 3
- gastritis atrofi	6 (11,8)	1 (11,1)	nilai p = 0,822
- normal	2 (3,9)	1 (11,1)	
<b>c. tampilan mukosa korpus</b>			
- gastritis eritematus	5 (9,8)	1 (11,1)	$\chi^2 = 3,36$
- gastritis erosif dan ulkus gaster	20 (21,5)	2 (22,2)	df = 4
- gastritis atrofi	3 (5,9)	2 (22,2)	nilai p = 0,499
- mukosa normal	28 (55)	4 (44,4)	
- lain-lain*	4 (7,8)	0 (0)	
<b>d. tampilan mukosa duodenum</b>			
- duodenitis (eritematus)	19 (37,3)	2 (22,2)	$\chi^2 = 0,56$
- duodenitis erosif dan ulkus duodeni	9 (17,6)	2 (22,2)	df = 2
- duodenitis atrofi*	1 (1,9)	0 (0)	nilai p = 0,757
- mukosa normal	22 (43,1)	4 (44,5)	
- lain-lain*	0 (0)	1 (11,1)	

\* : variabel yang memiliki nilai nol (0) tak dimasukkan ke dalam analisis  $\chi^2$

### 2.3. Karakteristik histopatologik

Pada kelompok Hp positif sedang-berat didapatkan secara histopatologis lebih banyak didapatkan gastritis kronik aktif berderajat sedang, duodenitis kronik berderajat ringan, tak dijumpai ulkus duodeni. Kelompok Hp positif ringan lebih banyak menunjukkan gastritis kronik aktif ringan di antrum dan korpus dalam proporsi yang tak berbeda, duodenitis ringan; ulkus duodeni dijumpai pula pada kelompok ini. Pada kelompok Hp negatif didapatkan gastritis kronik aktif di antrum, gastritis kronik inaktif di korpus dan duodenitis kronik aktif. Gastritis kronik aktif dan inaktif dijumpai dalam proporsi hampir setara di antrum, sedangkan gastritis kronik inaktif lebih banyak di korpus. (lihat Tabel 19, 20 dan 21).

Tabel 19. Distribusi temuan histopatologis pada antrum gaster dikaitkan dengan derajat kolonisasi kuman Hp di antrum.

Tingkat kolonisasi Hp antrum	Gastritis kronik (GK) aktif						GK inaktif		Jumlah	
	Ringan		Sedang		Berat					
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
negatif	4	6,67	1	1,67	0	0	4	6,67	9	15,0
Ringan	24	40	1	1,67	0	0	0	0	25	41,7
Sedang	10	16,67	3	5	0	0	1	1,67	14	23,3
Berat	10	16,67	1	1,67	0	0	1	1,67	12	20,0
Jumlah (n)	48	80,0	6	10,0	0	0	6	10,0	60	100

Tabel 20. Distribusi temuan histopatologis pada gaster nonantrum dikaitkan dengan derajat kolonisasi kuman Hp di antrum.

Tingkat kolonisasi Hp antrum	Gastritis kronik (GK) aktif						GK inaktif		Jumlah	
	Ringan		Sedang		Berat					
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
negatif	1	2,9	1	2,9	0	0	4	11,8	6	17,6
Ringan	12	35,3	2	5,9	0	0	1	2,9	15	44,1
Sedang	4	11,8	2	5,9	0	0	2	5,9	8	23,6
Berat	4	11,8	0	0	0	0	1	2,9	5	14,7
Jumlah (n)	21	61,8	5	14,7	0	0	8	23,5	34	100

Tabel 21. Distribusi temuan histopatologis pada duodenum dikaitkan dengan derajat kolonisasi kuman Hp

Tingkat kolonisasi Hp antrum	Duodenitis kronik (DK) aktif						DK inaktif		Ulkus duodeni		Jumlah	
	Ringan		Sedang		Berat							
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
negatif	3	13,64	0	0	0	0	0	0	0	0	3	13,6
Ringan	8	36,36	1	4,55	0	0	1	4,55	1	4,55	11	50,0
Sedang	3	13,64	1	4,55	0	0	0	0	0	0	4	18,2
Berat	2	9,09	1	4,55	0	0	1	4,55	0	0	4	18,2
Jumlah (n/%)	16	72,73	3	13,65	0	0	2	9,1	1	4,55	22	100

Perbandingan karakteristik histopatologik di antara kelompok Hp positif dan Hp negatif menunjukkan (Lihat Tabel 22) :

- gastritis kronik aktif baik di antrum maupun di korpus secara histopatologik, didapatkan lebih banyak pada kelompok Hp positif dengan perbedaan bermakna (berturut-turut  $p = 0,000$  dan  $0,006$ )
- atrofi mukosa antrum juga berbeda secara bermakna di antara kedua kelompok ( $p = 0,049$ )
- pola pangastritis aktif didapatkan lebih banyak pada kelompok Hp positif dengan perbedaan bermakna ( $p = 0,023$ )
- erosi duodenum berbeda secara bermakna di antara kedua kelompok ( $p = 0,006$ )

Tabel 22. Perbandingan karakteristik histopatologik Hp positif dan Hp negatif.

K a r a k t e r i s t i k	Hp positif n (%)	Hp negatif n (%)	Tingkat kemaknaan perbedaan.
Temuan histopatologik antrum (n = 60)			
- gastritis kronik aktif	49 (96,1)	5 (55,6)	$\chi_1^2 = 13,96$ . df= 1 nilai p = 0,000*
gastritis kronik inaktif	2 (3,9)	4 (44,4)	
- mukosa atrofi	39 (76,5)	4 (44,4)	$\chi_2^2 = 3,86$ . df = 1. nilai p = 0,049*
mukosa tak atrofi	12 (23,5)	5 (55,6)	
- metaplasia ada	22 (43,1)	3 (33,3)	$\chi_3^2 = 0,30$ . df = 1 nilai p = 0,582
metaplasia tak ada	29 (56,9)	6 (66,7)	
Temuan histopatologik korpus (n = 34)			
- gastritis kronik aktif	24 (85,7)	2 (33,3)	$\chi_4^2 = 7,535$ . df = 1 nilai p = 0,006*
gastritis kronik inaktif	4 (14,3)	4 (66,7)	
- mukosa atrofi	19 (67,9)	3 (50,0)	$\chi_5^2 = 0,690$ . df= 1. nilai p = 0,406
mukosa tak atrofi	9 (32,1)	3 (50,0)	
Pola gastritis aktif (n = 34)			
- gastritis kronik tak aktif	2 ( 7,1)	2 (33,3)	$\chi_6^2 = 7,535$ . df =2 nilai p = 0,023*
gastritis antral aktif	2 ( 7,1)	2 (33,3)	
pangastritis aktif	24 (85,7)	2 (33,4)	
Temuan histopatologik duodenum ( n = 22)			
- duodenitis kronik aktif	17 (89,5)	3 (100)	$\chi_7^2 = 0,347$ . df = 1 nilai p = 0,556
duodenitis kronik inaktif	2 (10,5)	0 (0)	
- erosi mukosa ada	15 (78,9)	0 (0)	$\chi_8^2 = 7,444$ . df= 1 nilai p = 0,006*
erosi mukosa tak ada	4 (21,1)	3 (100)	

Keterangan : tanda \* menunjukkan nilai  $p < 0,05$  (perbedaan bermakna)

- $\chi_1^2$  menunjukkan perbedaan distribusi aktivitas gastritis kronik antrum
- $\chi_2^2$  menunjukkan perbedaan distribusi atrofi mukosa antrum
- $\chi_3^2$  menunjukkan perbedaan distribusi metaplasia mukosa antrum
- $\chi_4^2$  menunjukkan perbedaan distribusi aktivitas gastritis kronik pada korpus
- $\chi_5^2$  menunjukkan perbedaan distribusi atrofi mukosa korpus
- $\chi_6^2$  menunjukkan perbedaan distribusi pola gastritis kronik aktif
- $\chi_7^2$  menunjukkan perbedaan distribusi aktivitas duodenitis kronik
- $\chi_8^2$  menunjukkan perbedaan distribusi erosi mukosa duodenum



## BAB V. PEMBAHASAN DAN KETERBATASAN PENELITIAN

### A. PEMBAHASAN

Proporsi Hp positif di antara penderita dispepsia kronik pada penelitian kali ini 85%. Angka yang tak jauh berbeda didapatkan pula oleh para peneliti sebelumnya. RM Strauss dan kawan-kawan (dkk) (1990) dengan penelitian histologis dan mikrobiologis terhadap 70 penderita dispepsia menyimpulkan bahwa Helikobakter pilori (Hp) lebih sering didapatkan pada penderita dispeptik (67%) dari pada kelompok kontrol (25%) (26). Soemanto PM dkk (1997) di Semarang mendapatkan angka 74.4% secara histopatologis pada 43 penderita gastritis kronik (27). Purbayu H (1996) di Surabaya mendapatkan angka 81.91% HLO positif secara histopatologis pada penderita dispepsia dengan rerata usia 36.94 tahun (28).

Pada penelitian kali ini didapatkan proporsi tertinggi pada kelompok usia 20 tahun ke bawah, disusul kelompok usia 31 - 40 tahun dan 41 - 50 tahun. Fakta ini sesuai dengan angka di kepustakaan. Di negara-negara sedang berkembang seperti negara-negara Asia dan Afrika, prevalensi infeksi Hp tinggi pada kelompok usia muda dan mencapai puncak di antara usia 10 - 29 tahun. Faktor sosioekonomik dianggap sebagai faktor terpenting kedua setelah usia. Keduanya terkait erat dengan tingkat sanitasi lingkungan (29). Hampir meratanya proporsi infeksi pada penelitian ini mengesankan kemungkinan masih banyaknya reservoir di masyarakat atau masih belum optimalnya tingkat higiene sanitasi masyarakat dari masa 50 tahun yang lalu sampai saat ini. Apakah faktor sosioekonomi juga berperan dalam hal ini belum dapat dijawab pada penelitian kali ini.

Studi prevalensi pada orang sehat dengan uji serologi di Australia menunjukkan bahwa 15% di antara individu berusia < 40 tahun dan 40% dari yang berusia > 50 tahun terinfeksi Hp(8). Hp ada di dalam mukosa gaster < 20% individu berusia < 30 tahun, prevalensinya meningkat sampai 40-60% pada usia 60 tahun, termasuk di dalamnya individu asimtomatik (29). Gambaran prevalensi kolonisasi Hp pada berbagai etnik dan geografik dapat dilihat pada tabel 23 (30).

Proporsi karakteristik antara kelompok dengan kolonisasi Hp positif dan Hp negatif menunjukkan :

- tak ada perbedaan bermakna pada tipe keluhan dispepsia dan temuan endoskopik
- ada perbedaan bermakna secara histopatologik pada topografi gastritis (pangastritis predominan), gastritis aktif pada mukosa antrum dan korpus serta atrofi mukosa antrum dan erosi pada mukosa duodenum

Tabel 23. Prevalensi kolonisasi Hp di berbagai kelompok etnik dan lokasi geografik.

Kelompok etnik/lokasi	N (orang)	Usia(tahun)	Hp positif (%)	Sumber
Amerika Serikat	25	20 - 39	24	Graham, 1988
Cina	15	20 - 39	60	
Australia (kulit putih)	144	10 - 59	14,6	Dwyer, 1988
Aborigin	274	10 - 59	0,7	
Kaukasia	31	36 - 77	20	Morris, 1988
Polinesia	20	20 - 59	12	
Maori	192		21	Morris, 1986
Penduduk P. Cook	85		39	
Samoa	129		44	
Tonga	56		70	

Sumber : Tytgat GNJ. Diseases of the gut and pancreas 2<sup>nd</sup> ed. 1994 : 227

Perbedaan proporsi pangastritis predominan yang bermakna ( $p = 0,023$ ) di antara kedua kelompok dalam penelitian ini sesuai dengan pernyataan di kepustakaan bahwa di negara-negara berkembang, pola pangastritis predominan. Pola ini secara epidemiologi terkait dengan ulkus gaster, atrofi, metaplasia intestinal dan karsinoma gaster (18, 20), sedangkan ulkus duodeni sangat tak mungkin timbul (25).

Pada penelitian kali ini didapatkan proporsi erosi mukosa duodenum berbeda secara bermakna ( $p = 0,006$ ) di antara kedua kelompok. Bila keadaan ini dianggap mewakili ulkus duodeni maka bisa diduga mulai ada pergeseran ke arah pola patologi yang dijumpai di negara-negara maju. Adanya pergeseran pola ini bisa disebabkan oleh infeksi yang didapatkan pada usia dewasa ataupun oleh perbaikan tingkat sosioekonomi, sanitasi dan status gisi pada sebagian subyek. Namun hal ini tak dapat dijawab secara pasti dalam penelitian kali ini.

Proporsi pangastritis aktif pada kelompok Hp positif sebanyak 85,8% hampir sama dengan yang didapatkan oleh M. Asaka dkk. Pada penelitiannya ( $n = 92$ ) didapatkan angka pangastritis 84,1% dan mukosa normal 0% (31).

Pada seri penelitian kali ini, didapatkan keluhan dispepsia tipe dismotilitas menonjol pada kelompok Hp positif walaupun tidak bermakna secara statistik. Secara teoritis hal ini masih kontroversial. Akhir-akhir ini ada sejumlah laporan tentang peningkatan dan gangguan pengosongan lambung pada penderita terinfeksi Hp. Sejumlah kecil studi telah melaporkan pula gangguan pada kompleks motor yang bermigrasi. Ketakseimbangan hormon gastrointestinal mungkin merupakan penghubung antara infeksi dan dismotilitas saluran cerna (32).

Hubungan antara inflamasi Hp dengan dispepsia tipe ulkus masih tak jelas. Prevalensi antara 28 - 70%, setara dengan yang ditemukan pada penderita gastritis dan asimtomatis. Pada kelompok dengan dispepsia tipe dismotilitas, Kream (1989) mendapatkan angka 54% Hp

positip. Pada dispepsia tipe nonspesifik, Wagener (1988) mendapatkan angka 44% Hp positip. Rauws (1988), Cullen (1989) dan Berstad (1989) mendapatkan prevalensi Hp pada dispepsia tipe ulkus berkisar 38 - 70%. Dooley mendapatkan prevalensi Hp pada dispepsia tipe refluks 40 - 60% (17).

J. Parsonnet dkk. dalam penelitiannya mendapatkan bahwa Hp tak dapat secara mudah diterima sebagai penyebab gejala dispeptik bahkan dalam keadaan di mana infeksi terkonfirmasi (11). Pada penelitian S. Nandurkar dkk. (1998) disimpulkan bahwa tak ada asosiasi antara infeksi Hp dengan "dispepsia yang tak dapat dijelaskan". Temuan ini tak menghilangkan kemungkinan bahwa sejumlah kecil subset terinfeksi mempunyai gejala yang diinduksi oleh infeksi (5).

## B. KETERBATASAN PENELITIAN

Pembatasan subyek hanya pada penderita yang berkunjung ke RSUP Dr. Kariadi memungkinkan timbulnya bias seleksi.

Kriteria dispepsia yang dipakai tak menutup kemungkinan adanya bias subyek berupa 'recall bias'.

Pada penelitian kali ini penentuan infeksi Hp hanya dilakukan oleh seorang patolog yang meskipun dilakukan secara membuta, namun masih memungkinkan adanya bias intra - observer. Keterbatasan waktu merupakan kendala untuk mengadakan observasi ulang pada pemeriksaan histopatologi.

Hasil pemeriksaan histopatologis dengan HE lebih baik dalam penilaian kelainan patologis jaringan yang ditimbulkan oleh Hp, sedangkan pada penentuan positif tidaknya Hp masih dimungkinkan hasil yang positif-palsu.

## BAB VI. KESIMPULAN DAN SARAN

Pada seri penelitian kali ini disimpulkan bahwa :

- proporsi infeksi Hp positif pada penderita dispepsia kronik cukup tinggi
- tipe dispepsia tak berkaitan dengan infeksi Hp yang ada
- tampilan endoskopi tak selalu sama dengan temuan histopatologi yang akan didapatkan
- temuan histopatologi menunjukkan kecenderungan pola patologi gastritis biasa dijumpai di negara-negara berkembang
- ada faktor yang menyebabkan proporsi infeksi Hp hampir merata pada semua kelompok umur

Saran yang diajukan untuk masa mendatang :

- penelitian dengan jumlah sampel yang lebih besar, diambil dari masyarakat dan memakai sarana diagnostik yang lebih spesifik : pengecatan Warthin-Starry atau metode imunohistopatologi
- penelitian tentang faktor-faktor risiko infeksi Hp di masyarakat, termasuk aspek sosioekonomi dan tingkat sanitasi lingkungan
- penelitian longitudinal untuk mengetahui proses patologi jangka panjang infeksi Hp
- penelitian lebih mendalam tentang strain Hp yang ada dengan metoda PCR

## DAFTAR PUSTAKA

1. Fisher RS, Parkman HP. Management of nonulcer dyspepsia. *N Engl J Med* 1998 ; 339 ; 1376 - 81.
2. Talley NJ, Lam SK, Goh KL, Fock KM. Dyspepsia consensus. Management guidelines for uninvestigated and functional dyspepsia in the Asia-Pacific region : First Asian Pacific working party on functional dyspepsia. *J Gastroenterol. Hepatolol.* 1998 ; 13 : 335 - 353.
3. Patel P, Khulusi S, Mendall MA et al. Prospective screening of dyspeptic patients by *Helicobacter* serology. *Lancet* 1995 ; 346 : 1315 - 8.
4. Bennett JR. Dyspepsia, nausea and vomiting. In : Misiewicz JJ, Pounder RE, Venables CW (eds) *Diseases of the gut and pancreas*. 2nd ed. Blackwell Scientific Publication, Oxford : 15 - 23, 1994.
5. Nandurkar S, Talley NJ, Xia H et al. Dyspepsia in the community is linked to smoking and aspirin use but not to *Helicobacter pylori* infection. *Arch Intern Med.* 1998 ; 158 : 1427 - 1433.
6. Djajapranata I. Penatalaksanaan dispepsia. *Acta Medica Indonesiana* 1996 ; XXVIII (suplemen 2): 222 - 229.
7. Hunt RH. Eradication of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Med* 1996 ; 100 (suppl 5A) : 42S - 51S.
8. Marshall BJ. The 1995 Albert Lasker Awards. *Helicobacter pylori*. The etiologic agent for peptic ulcer. *JAMA* 1995 ; 274 (13) : 1064 - 1067.
9. Colin-Jones DG. Medical management of peptic ulcer. In : Misiewicz JJ, Pounder RE, Venables CW (eds) *Diseases of the gut and pancreas*. 2nd ed. Blackwell Scientific Publication, Oxford : 261 - 290, 1994.
10. Lam SK. Etiology and pathogenesis of peptic ulcer. *J Gastroenterol* 1994 ; 29 (suppl VII) ; 39 - 54.
11. Parsonnet J, Blaser MJ, Perez-Perez GI, Hargrett-Bean N, Tauxe RV. Symptoms and risk factors of *Helicobacter pylori* infection in a cohort of epidemiologists. *Gastroenterol* 1992 ; 102 : 41 - 6.
12. Brooks GF, Btel JS, Ornston LN. Jawetz, Melnick & Adelberg's *Medical Microbiology*. 19<sup>th</sup> ed. Norwalk, Connecticut : Appleton and Lange : 234 - 235, 1991.
13. Harijono. Patogenesis, diagnosis dan implikasi klinis *Helicobacter pylori*. *Pharos Bulletin* 1997 ; (2) : 11 - 15.
14. Padmomartono FS. *Helicobacter pylori* pada penyakit gastrointestinal, diagnosis dan terapi eradikasi. Dalam : Poerjoto P, Sugiri, Sutikno T(eds) *Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan ke II Ilmu Penyakit Dalam*. Badan Penerbit Universitas Diponegoro. Semarang 1997 ; 217 - 223.
15. Djajapranata I. Peran *Helicobacter pylori* pada penyakit saluran cerna. *Acta Medica Indonesiana* 1996 ; XXVIII (suplemen 2) : 77 - 92.
16. Barbara L, Camilleri M, Corinaldesi R et al. Definition and Investigation of Dyspepsia Consensus of an International Ad Hoc Working Party. 1988.
17. Tytgat GN. Patients with dyspepsia : A heterogeneous population. In : Heading RC, Wood JD (eds). *Gastrointestinal dysmotility : Focus on Cisapride*. New York : Raven Press, Ltd. 1992 : 201 - 211.
18. Tytgat GNJ. *Helicobacter pylori* : Recent developments. *J Gastroenterol* 1994 ; 29 (Suppl VII) : 30 - 3.
19. Dunn BE. Pathogenic mechanisms of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Clin North Am.* 1993 ; 22 (1) : 43 - 57.
20. Atherton JC, Blaser MJ. *Helicobacter* infections. In : Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson J, Martin JB, Fauci AS, Kasper DL (eds) *Harrison's Principles of Internal Medicine*. Vol. 2. 14<sup>th</sup> ed. McGraw-Hill, Inc. Health Professions Division. New York 1997 : 1363 - 1382.

21. American Digestive Health Foundation's Digestive Health Initiative. The report of International Update Conference on *H. pylori*. Tysons Corner, Mc Lean, VA ; February 13-16, 1997.
22. Fukuda Y, Shimoyama T. Clinical diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Asian Med J* 40 (5) : 219 - 226, 1997
23. Soemohardjo S. Diagnosa infeksi *Helicobacter pylori*. *Acta Medica Indonesiana* 1996 ; XXVIII (Suppl. 2) : 93 - 99.
24. Mégraud F. The most important diagnostic modalities for *Helicobacter pylori*, now and in the future. *Eur J of Gastroenterol & Hepatol* 9 (suppl 1) 1997 : S13 - 15.
25. Dixon M. Acid, ulcers and *Helicobacter pylori*. *Lancet* 342 : 384 - 85, 1993
26. Strauss RM, Wang TC, Kelsey PB et al. Association of *Helicobacter pylori* infection with dyspeptic symptoms in patients undergoing gastroduodenoscopy. *Am J Med* 1990 ; 89: 464-9.
27. Padmomartono, Awizar S, Tirtosugondo. Gastritis kronik dan *Helicobacter pylori* pemeriksaan histopatologi di Semarang (Laporan pendahuluan). Abstrak KONAS PGE VIII PIT PPH IX Surabaya 12 - 15 September 1997; 71 - 2.
28. Purbayu H, Adi P, Djajapranata I, Oesman N, Kusumobroto HO, Soemarto. Infeksi *Helicobacter pylori* pada penderita dispepsia di unit endoskopi-gastroenterologi RSUD Dr. Sutomo, Surabaya. *Acta Medica Indonesiana* 1996 ; XXVIII (suplemen 2) : 359 - 369.
29. Asaka M. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Asian Med J* 1996 ; 39 (4) : 171 - 7.
30. Tytgat GNJ. Gastritis. In : Misiewicz JJ, Pounder RE, Venables CW (eds) *Diseases of the gut and pancreas*. 2nd ed. Blackwell Scientific Publication, Oxford : 221 - 235, 1994.
31. Asaka M, Kudo M, Kato M et al. The role of *Helicobacter pylori* infection in the pathogenesis of gastritis. *J Gastroenterol* 1994 : 29 (suppl VII) : 100 - 104.
32. Unge P. Are there more clinically important complications of *Helicobacter pylori* infection than peptic ulcer disease? A review of current literature. *J Gastroenterol* 1998 : 33 (suppl X) : 48 - 52.

