

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

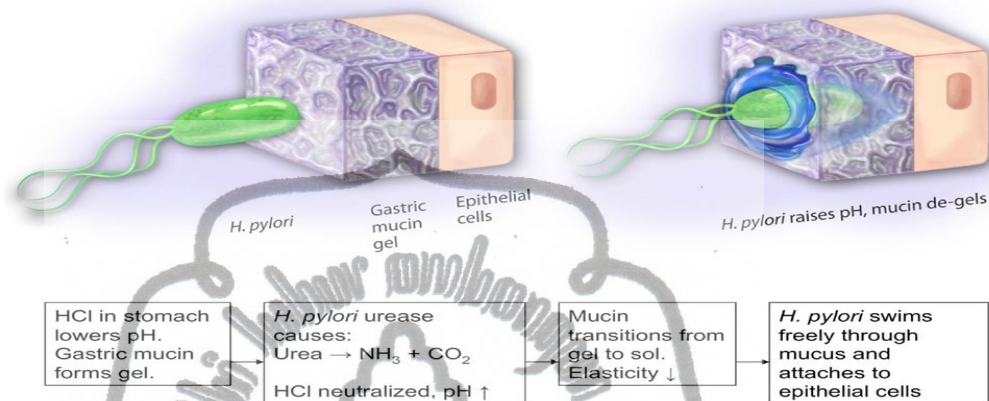
2.1 Infeksi *Helicobacter Pylori*

2.1.1 Faktor Virulensi *Helicobacter pylori*

Helicobacter pylori (*H. pylori*) merupakan kuman penyebab utama penyakit gastritis pada manusia dan merupakan faktor etiologi ulkus gaster, ulkus duodenum, karsinoma gaster dan limfoma sel-B primer (Hirlan. 2014). *H. pylori* adalah basil gram negatif yang secara alamiah berkolonisasi pada manusia setidaknya selama 50.000 tahun dan mungkin sepanjang evolusi manusia. Hidup di mukosa lambung, dengan proporsi kecil dari bakteri yang melekat pada mukosa dan mungkin jumlah yang sangat kecil organisme yang memasuki sel atau menembus mukosa. Bentuk spiral dan berflagella membuat *H. Pylori* motil di lingkungan bermukosa. *H. pylori* menginduksi peradangan kronik pada mukosa lambung dan merupakan kofaktor perkembangan ulkus lambung atau ulkus duodenal (1 -10%), kanker lambung (0,1 -3%), dan *gastric mucosa-associated lymphoid-tissue lymphoma* (MALT) (<0.01%). Selain itu, infeksi *H. pylori* juga dikaitkan dengan *idiopathic thrombocytopenia purpura* (ITP), anemia sideroblastik dan defisiensi vitamin B12 (Hirlan. 2014). Mukosa lambung terlindungi dengan baik dari infeksi bakteri. Akan tetapi *H. pylori* dapat beradaptasi terhadap kondisi tersebut, dengan fitur unik yang memungkinkan bakteri masuk ke dalam mukus, berenang dan menempel pada sel epitelial, menghindari respon imun (aktivitas bakterisida dalam lumen lambung) dan akhirnya berkolonisasi. *H. pylori* dapat bertahan dalam lingkungan lambung yang asam karena adanya aktivitas urease. Urease mengubah urea yang terdapat dalam cairan lambung menjadi amonia dan karbondioksida. Aktivitas enzim urease ini diregulasi oleh *pH-gated urea channel* yang unik, yaitu urel yang membuka pada pH rendah dan menutup influks urea pada kondisi netral. Protein Urel merupakan komponen penting dalam mekanisme aklimasi pH, sehingga *H. pylori* dapat bertahan hidup dalam kondisi lambung yang asam. Urel mengarahkan urea ke dalam sitoplasma, yang kemudian akan dihidrolisis oleh urease menjadi karbondioksida dan amonia. Karbondioksida dan amonia akan dipindahkan kembali ke periplasma, agar berfungsi sebagai *buffer* dan *proton consumer*, secara

berurutan. Urel merupakan target menarik untuk molekul inhibitor dalam terapi *H. pylori* karena strain mutan yang sedikit memiliki protein ini tidak dapat bertahan dalam kondisi asam (Testerman, TL. J., Morris. 2014).

H. PYLORI CROSSING MUCUS LAYER OF STOMACH



Gambar 2.1. Mekanisme infiltrasi *H.pylori* melewati mukosa lambung (Algood H.M.S. dan T.L. Cover, 2006).

Beberapa faktor virulensi bakteri berkontribusi pada kemampuan *H. Pylori* menjajah lambung. Urease berkontribusi terhadap resistansi asam *H. pylori*. Flagella memungkinkan motilitas bakteri, yang memungkinkan penetrasi bakteri pada lapisan lendir (Algood H.M.S. dan T.L. Cover, 2006). Organisme ini memiliki beberapa mekanisme ketahanan asam, terutama urease yang mengkatalisis hidrolisis urea untuk menghasilkan *buffering* ammonia. *H. Pylori* bersifat mikroaerofilik (membutuhkan oksigen tingkat rendah), tumbuh lambat, dan membutuhkan pertumbuhan yang kompleks pada media in vitro. Bakteri tumbuh pada suhu 34-40°C, dengan suhu optimum 37°C. Bakteri dapat bertahan hidup ketika terpapar pH 4, tetapi pertumbuhan hanya terjadi pada rentang pH yang sempit antara 5,5 dan 8,0 *H. pylori* dapat terdeteksi di saliva, muntahan, *gastric reflux*, dan feses, tetapi tidak ada bukti pasti mengenai transmisi melalui produk-produk tersebut. (Atherton J. C. dan M. J. Blaser, 2013).

H pylori mempunyai beberapa faktor virulensi yang akan menyebabkan kolonisasi dan respon inflamasi tubuh, diantaranya adalah :

- A. *Cytotoxin-associated gene* (cag) *pathogenicity island* (cagPaI)

CagPAI adalah regio DNA yang disusun oleh 30 gen yang mengkode *Type IV Secretion System* (T4SS). Infeksi strain *H.pylori* dengan cagPAI sekitar 2x beresiko terkena ulkus peptikum dan adenokarsinoma gaster (Fischer W, et al, 2001). T4SS dapat menginduksi ekspresi sitokin proinflamasi ketika berinteraksi dengan sel pejamu, dengan mekanisme yang tidak melibatkan CagA tetapi komponen dinding sel *H.pylori* seperti peptidoglikan. Peptidoglikan dikenali oleh molekul pertahanan pejamu, NOD1, dan hal ini menyebabkan aktivasi NF- κ B, dan dapat meningkatkan ekspresi sitokin proinflamasi seperti IL-8. IL-8 merupakan kemoatraktan penting untuk neutrofil dan limfosit. Infiltrasi neutrofil pada mukosa gaster lebih berat secara signifikan pada pasien yang terinfeksi strain cag(+) dibandingkan yang (-). Kondisi ini menunjukkan adanya cagPAI berperan besar menginduksi inflamasi. Banyak penelitian melaporkan adanya hubungan antara prognosis klinis dengan adanya cag. CagA meningkatkan produksi *Reactive Oxidative Species* (ROS) dan dapat menginduksi stres oksidatif terhadap mukosa gaster (Holck S, et al, 2003; Farinati F et al, 2003; Viala J, et al, 2004).

Protein CagA merupakan protein yang sangat imunogenik dikode oleh gen CagA dan merupakan faktor virulensi utama. Gen ini dimiliki oleh kira-kira 70% strain *H. pylori* dan merupakan penanda adanya genomik *Pathogenicity Island* (PAI) sekitar 40 kb yang mengandung 32 gen yang mengkode sistem sekresi tipe IV. Pasien yang terinfeksi strain CagA biasanya memiliki respon peradangan yang lebih tinggi sehingga menyebabkan progresif gastritis menjadi atrofi pada sel mukosal glandular dan meningkatkan risiko kanker lambung. Meskipun strain CagA berkaitan dengan gastritis yang lebih parah, dan dengan demikian berisiko lebih tinggi mengalami penyakit ulkus, gastritis atrofik, dan kanker lambung, strain yang tidak memiliki cagPAI juga ditemukan pada pasien dengan ulkus peptik atau kanker lambung, meskipun dengan frekuensi lebih jarang (Algood H.M.S. dan T.L. Cover, 2006).

CagA dan peptidoglikan masuk ke dalam sel epitelial melalui sistem sekresi bakterial tipe IV yang dikode oleh cagPAI. CagA menginduksi berbagai *multiple selular signaling* seperti *mitogen-activated protein kinase* (MAPK)

cascade. Peptidoglikan menginduksi ekspresi NF- κ B dan *phosphoinositide-3 kinase* (PBK-AKT) *signaling pathways*. Selain itu strain cagPAI positif dapat secara langsung menginduksi mutasi gen dengan meningkatkan ekspresi enzim *Activation Induced Deaminase* (AID) dalam sel mukosa lambung. AID adalah regulator utama diversifikasi antibodi sekunder. AID menyebabkan mutasi DNA yang mengkode imunoglobulin. AID secara khusus diekspresikan oleh limfosit B, akan tetapi infeksi *H. pylori* dapat menyebabkan ekspresi AID yang salah dan angka mutasi gen TP53 (Tumor Protein 53) yang tinggi (Algood H.M.S. dan T.L. Cover, 2006).

B. Vacuolating cytotoxin A (VacA)

Semua strain *H.pylori* memiliki gen *vacA* dan sekitarnya separuhnya mensekresikan protein VacA aktif. Protein ini toksin yang dapat menginduksi pembentukan vakuola secara masif pada sel epitel in vitro dan mengurangi proliferasi sel T. Inhibisi sel T menyebabkan *H.pylori* dapat menyebabkan infeksi kronik. Toksin dapat membentuk pori-pori pada sel epitel gaster yang mengangkut cairan interstisial bersama urea menuju ke bakteri. Dengan cara ini bakteri mendapatkan nutrisi, mempertahankan pH dengan mengubah urea menjadi amonia sehingga membantu *H.pylori* untuk tumbuh. VacA juga berperan melonggarkan *tight junction* antara sel-sel dan menyebabkan kerusakan epitel (Pelicic, et al, 1999; Sundrud MS, et al, 2004).

Interaksi antara struktur sistem sekresi tipe IV dan sel inang menyebabkan induksi sitokin proinflamasi dalam sel epitelial. Sitokin proinflamasi kebanyakan diinduksi oleh peptidoglikan yang masuk ke dalam sel eukariotik sebagai *Vacuolating cytotoxin A* (Vac A). Sekitar 50% strain *H. pylori* mensekresikan VacA, protein 95 kDa yang sangat imunogenik yang dapat menginduksi vakuolisasi besar pada sel epitelial secara in vitro. Protein VacA memainkan peranan penting dalam patogenesis baik ulkus peptik maupun kanker lambung (Algood H.M.S. dan T.L. Cover, 2006).

C. Protein membran luar.

Banyak protein membran luar *H.pylori* memungkinkan perlekatan *H.pylori* terhadap sel epitel gaster, seperti BabA, SabA, HpaA, Omp18, AlpA, AlpB, dan HopZ. BabA (*Blood group antigen binding adhesion A*), salah satu

D. HP-NAP

The diagram illustrates the host response to *Helicobacter pylori* infection. Key components include:

- Virulence Factors:** Type IV Secretion, Cag PAI, BabA, LPS, FlaA, SabA, Arginase, and VacA.
- Host Cells and Responses:**
 - PMN (Polymorphonuclear Neutrophil):** Recruited by IL-8, leading to ROS production and Host/Bacterial Cell Damage.
 - DC (Dendritic Cell):** Interacts with Cag PAI products, leading to IL-12 and IL-10 production.
 - T cells:** Differentiate into Th1 and Th2 cells. Th1 cells lead to Gastric Inflammation, while Th2 cells lead to Suppression of Memory T-Cell Response.
 - NK (Natural Killer) cells:** Involved in the immune response.
 - Macrophage (Mac):** Interacts with Arginase, leading to NO production.
 - Apoptosis:** Induced by VacA and Arginase.
- Signaling Pathways:**
 - Cag PAI products lead to IL-8 and IL-12 production.
 - IL-8 recruits PMNs.
 - IL-12 and IL-10 influence T cell differentiation.
 - IL-10 also influences NK cells.
 - Arginase inhibits T cell proliferation and Macrophage activity.

Beberapa faktor virulensi menyebabkan kolonisasi *H. pylori* seperti protein membran luar, termasuk BabA, SabA, VacA, dan LPS dapat memediasi bakteri untuk infiltrasi ke sel epitel lambung. Produksi IL-8 oleh sel epitel untuk perekrutan neutrofil, yang dapat memfagositkan bakteri opsonisasi dan menghasilkan *Reactive Oksigen Spesies* (ROS) atau *Reactive Nitrogen Spesies* (RNS). Sel dendritik yang

Beberapa faktor virulensi menyebabkan kolonisasi *H. pylori* seperti protein membran luar, termasuk BabA, SabA, VacA, dan LPS dapat memediasi bakteri untuk infiltrasi ke sel epitel lambung. Produksi IL-8 oleh sel epitel untuk perekrutan neutrofil, yang dapat memfagositkan bakteri opsonisasi dan menghasilkan *Reactive Oksigen Spesies* (ROS) atau *Reactive Nitrogen Spesies* (RNS). Sel dendritik yang

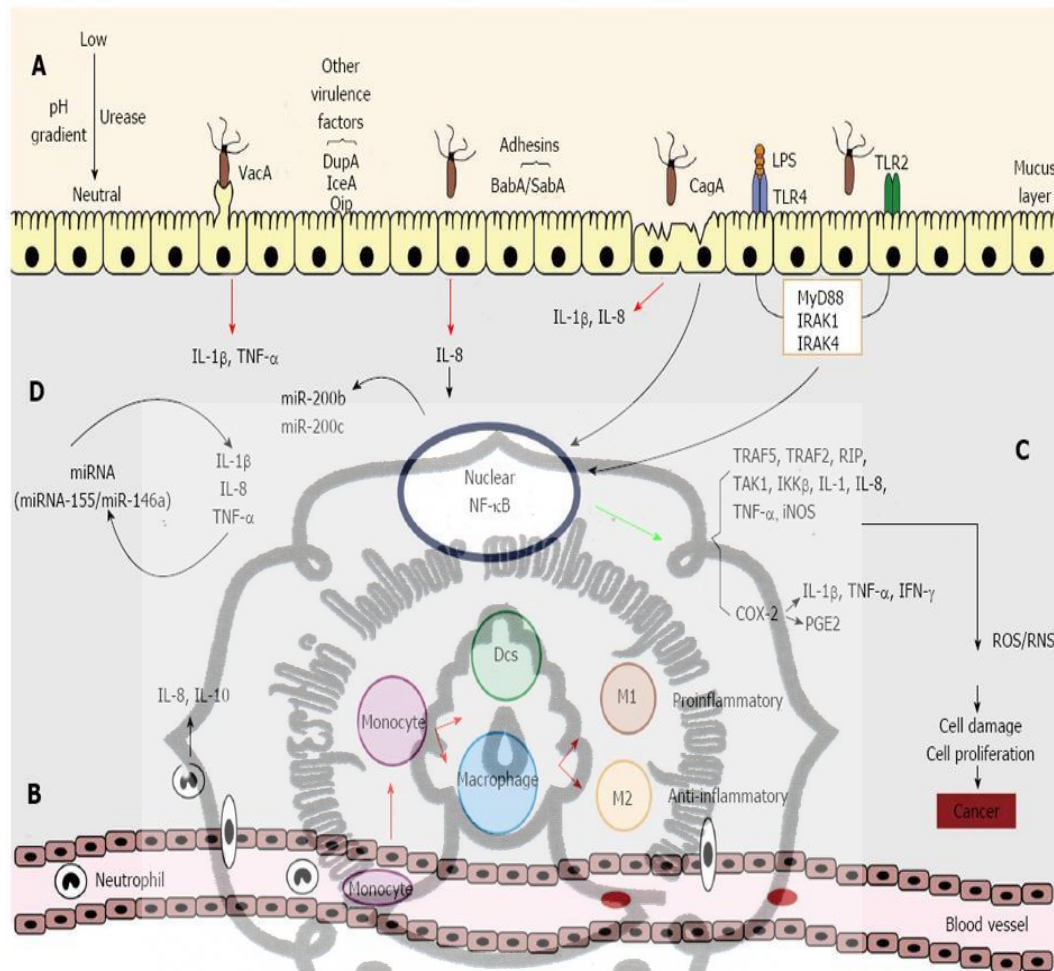
teraktivasi oleh aktivitas Cag PAI memproduksi IL 12 dan IL 10. IL12 yang dihasilkan oleh sel dendritik ini akan merangsang diferensiasi sel T menjadi sel Th1 yang akan menyebabkan inflamasi lambung. Kemudian IL 10 akan merangsang diferensiasi sel T menjadi sel Th2 yang akan mensupresi respon sel T memori (Algood H.M.S. dan T.L. Cover, 2006).

VacA berkontribusi pada lamanya infeksi *H. pylori* dengan cara merusak barrier sel epitelial dan supresi respon sel T. Strain VacA yang memiliki alel s1/m1 bersifat sitotoksik dengan cara menginduksi vakuola intraselular besar dalam sel epitelial lambung. Selain itu, VacA dapat mengganggu keseimbangan proliferasi-apoptosis dengan cara mengaktivasi *proinflammatory intracellular signalling pathways* dan menargetkan mitokondria sehingga menyebabkan kematian sel yang terprogram (Testerman, TL. J., Morris. 2014).

Pada lapisan mukus, *H. pylori* berikatan dengan membran apikal sel epitelial lambung dengan bantuan BabA, SabA dan adhesin lainnya. Peran lipopolisakarida (LPS) *H. pylori* dalam perlekatan ke sel epitelial lambung masih belum jelas. Strain *H. pylori* yang mengekspresikan sistem sekresi yaitu sistem sekresi tipe IV dikode oleh *Cag pathogenicity island* (Cag PAI) diketahui dapat meningkatkan faktor transkripsi seperti *nuclear factor* (NFkB), sehingga menyebabkan produksi sitokin dan kemokin pro-inflamasi (Peek, RM. and MJ., Blaser. 2002).

2.1.2 Patogenesis akibat *Helicobacter pylori*

Infeksi *H. pylori* menyebabkan respon inflamasi kronik yang menyebabkan peningkatan *cell turnover*, sehingga setelah beberapa dekade hal tersebut dapat menyebabkan akumulasi *mitotic errors*. Lingkungan yang bersifat basa memfasilitasi kolonisasi dan proliferasi *H. pylori*. Infeksi *H. pylori* pada awalnya menyebabkan gastritis antral, tetapi pada infeksi yang menetap dapat terjadi hipoklorhidria sehingga bakteri bermigrasi secara proksimal dan menyebabkan pan-gastritis serta meningkatkan risiko adenokarsinoma. Manifestasi klinis bergantung pada interaksi antara distribusi dan keparahan gastritis juga sekresi asam lambung (Kusters, J. G., van Vliet, A. H. & Kuipers, E. J. 2006).



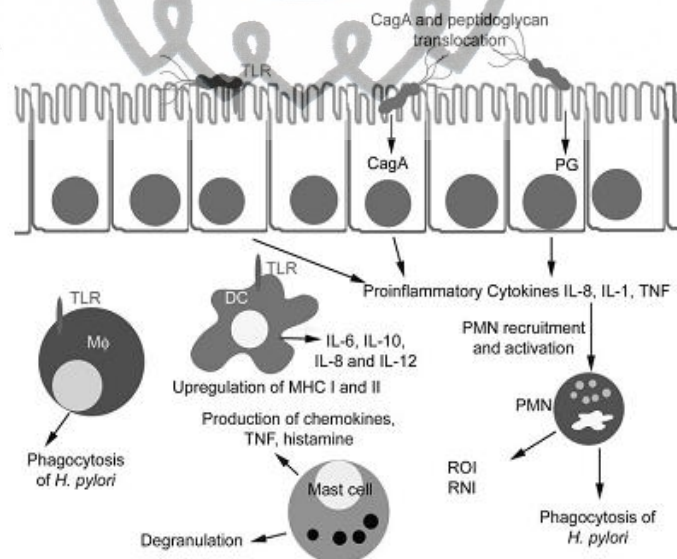
Gambar 2.3. Mekanisme inflamasi terkait kolonisasi *H. pylori* (Peek, RM. dan MJ., Blaser. 2002).

- A :** Enzim urease dari *H. pylori* menetralkan pH lambung, memungkinkan kolonisasi sel epitel lambung oleh bakteri dan mempermudah motilitas bakteri menembus di lapisan lendir. Adhesi bakteri ke epitelium lambung diperantarai oleh adhesin BabA dan SabA, memungkinkan pelepasan faktor CagA dan VacA ke dalam sel inang, yang menyebabkan respon imun sistemik yang kuat dan peradangan mukosa lambung. LPS *Helicobacter pylori* dikenali oleh reseptor *toll-like*, terutama TLR4 dan TLR2, bekerja sama dengan molekul adaptor MyD88 yang berkaitan dengan dengan IRAK1 dan IRAK4 yang memicu aktivasi faktor transkripsi NF-κB, mengaktifkan jalur sinyal inflamasi.
- B :** Respon imun juga diaktifkan, dengan perekrutan sel-sel inflamasi di tempat infeksi, memicu produksi berbagai mediator pro-dan anti-inflamasi.

commit to user

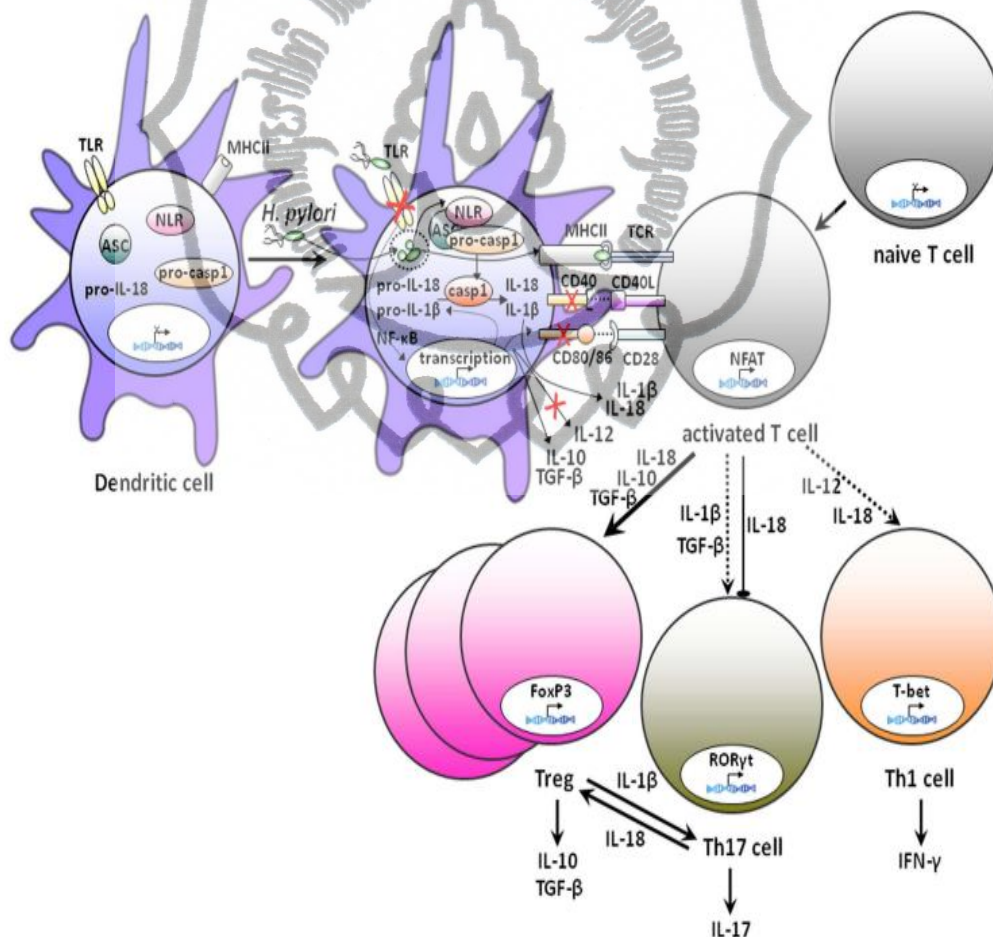
- C : Setelah aktivasi NF κ B, ekspresi cepat dari beberapa sitokin pro-inflamasi, kemokin seperti *tumor necrosis factor alpha* (TNF- α) dan interleukin, dan akibatnya aktivasi jalur onkogenik mungkin berujung pada kanker.
- D : Ekspresi dari beberapa miRNAs diubah oleh infeksi *H. pylori* dan respon imun host diatur dengan tepat (Peek, RM. and MJ., Blaser. 2002)

Gastritis karena *H. pylori* terutama disebabkan oleh respon sel Th1 CD4. Neutrofil dan makrofag juga direkrut sehingga diproduksi sejumlah besar *reactive oxygen* dan *reactive nitrogen species* (ROS/RNS). Reaktif spesies, superoksida dan ion hidroksil yang diproduksi oleh *H. pylori*, akan meningkatkan stres oksidatif dan merusak DNA. Infeksi *H. pylori* menetap terjadi karena berbagai mekanisme. Mekanisme pertama, *H. pylori* dapat melindungi dirinya sendiri dari substansi toksik seperti *oxidative spesies*. Mekanisme kedua, *H. pylori* dapat menginduksi apoptosis makrofag dan akhirnya dapat meningkatkan ekspresi sitokin proinflamasi. Ekspresi berbagai sitokin (IL1B, IL-5, IL-8 dan TNF α) dan siklooksigenase-2 (COX-2) akan meningkat dalam nukleus sel mukosa. Hal ini akan mempercepat progresi atrofi dan menginduksi *intracellular Signalling transformation* (Testerman, TL. J., Morris. 2014)



Gambar 2.4 Pengenalan kekebalan bawaan dari *H. Pylori* (Algood H.M.S. dan T.L. Cover, 2006).

Pengenalan kekebalan bawaan dari *H. pylori* menyebabkan produksi sitokin proinflamasi oleh makrofag (Mo), *Dendritic Cell* (DC), sel mast, dan sel epitel lambung. Sel dendritik menghasilkan IL6, IL10, IL8 dan IL12. Pengenalan kekebalan bawaan dari *H. pylori* dimediasi setidaknya sebagian melalui TLR. Selain itu, peptidoglikan *H. pylori* (PG) dapat dikenali oleh reseptor Nod intraseluler. Interaksi antara *H. pylori* dan sel epitel lambung menyebabkan aktivasi NF κ B dan perubahan transkripsi gen dalam sel epitel. Produksi IL-8 oleh sel epitel untuk perekrutan neutrofil yang dapat memfagositkan bakteri opsonisasi dan menghasilkan *Reactive Oksigen Spesies* (ROS) atau *Reactive Nitrogen Spesies* (RNS). Aktivasi sel mast menghasilkan degranulasi dan produksi sitokin proinflamasi dan kemokin (Algood H.M.S. dan T.L. Cover, 2006)

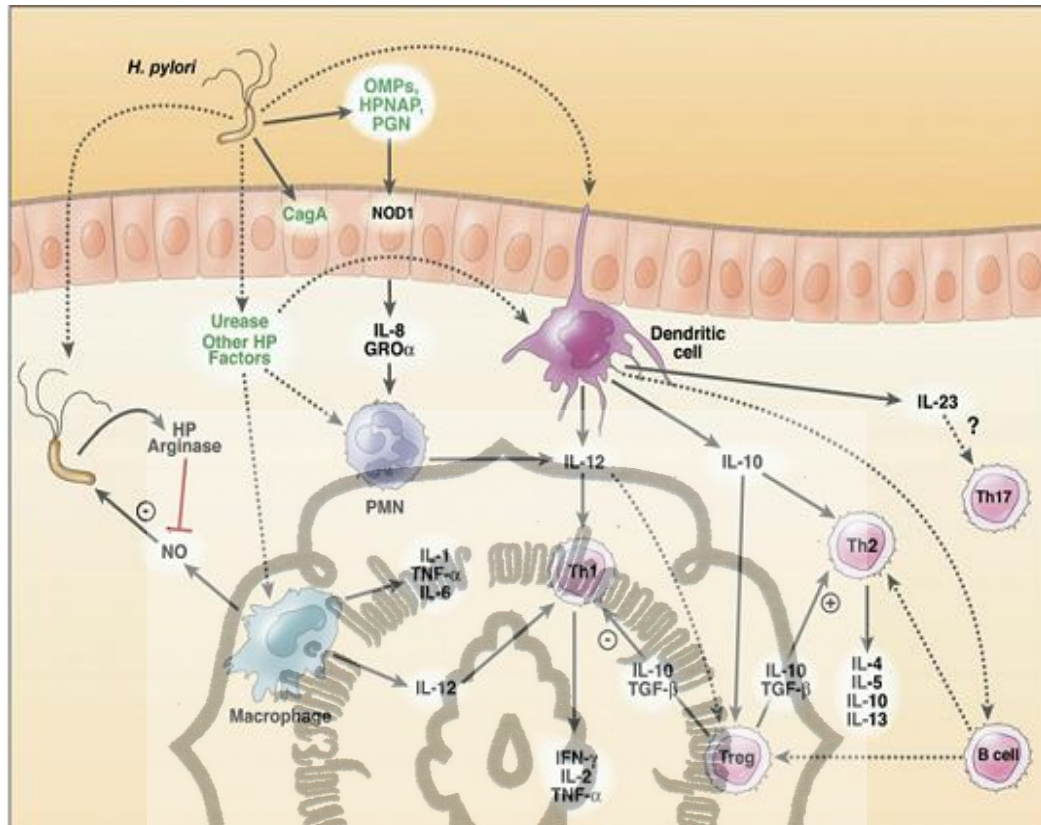


Gambar 2.5. Representasi skematis dari efek paparan *H. pylori* pada *Dendritic Cell* (DC) dan interaksi DC dengan sel Limfosit T (Arnold Isabelle C, Hitzler Iris, Muller Anne. 2012)

Paparan *H. pylori* menginduksi DC setengah matang dengan ekspresi tinggi MHC kelas II, tetapi hanya ekspresi rendah hingga sedang dari molekul ko-stimulasi CD40, CD80, dan CD86, dan dari sitokin IL-12. Sebaliknya, IL-10 dibuat dalam jumlah banyak oleh DC yang dipengaruhi oleh *H. pylori*. Aktivasi inflamasi oleh *H. pylori* melalui reseptor sitoplasma yang belum ditandai seperti *nod-like receptors* (NLR) yang memicu aktivasi caspase-1 dan pemrosesan serta sekresi IL-1 β dan IL-18. IL-1 β mempromosikan diferensiasi Th17, sedangkan IL-18 diperlukan untuk diferensiasi Th1 dan Treg. DC yang terinfeksi *H. pylori* secara aktif menginduksi konversi sel T naif menjadi Treg melalui aktivasi FoxP3 melalui proses yang membutuhkan IL-18, TGF- β , dan IL-10. Sebaliknya, DC yang terinfeksi *H. pylori* adalah penyebab yang buruk Diferensiasi Th17 dan Th1 (Arnold Isabelle C, Hitzler Iris, Muller Anne. 2012).

2.1.3 Respon Imun Terhadap *H.pylori*

Respon imun adaptif terhadap infeksi *H. pylori* telah dikembangkan setelah kegagalan respon imun bawaan untuk menghilangkan patogen. Respon imun terhadap *Helicobacter pylori* merupakan mekanisme yang bersifat protektif sekaligus merusak tuan rumah. Respon imun bawaan dan adaptif menyebabkan kerusakan respon inflamasi memungkinkan untuk persistensi banyak infeksi. *H. pylori* menyebabkan inflamasi ditandai dengan infiltrasi mukosa dengan sel yang berbeda seperti poli-morfonuklear leukosit (PMN), sel T, makrofag, dan sel plasma selain itu *H. pylori* juga melekat pada sel-sel mukosa lambung dan mengeluarkan molekul berbeda yang bisa mengubah fungsi sel epitel lambung. Gastritis aktif kronis dikaitkan dengan peningkatan rasio sel T CD4 / CD8 dalam mukosa lambung dan akumulasi limfosit CD4 + T-helper di lamina propria mukosa lambung. Infeksi *H. pylori* menyebabkan respon imun host Th1 yang dominan di mukosa lambung dan induksi IFN- γ (interferon γ) dan gen yang berhubungan dengan IFN- γ . Respon imun yang dominan Th1 dikaitkan dengan peningkatan tingkat sitokin pro-inflamasi IL-12, IL-18 dan TNF- α . Sel lain yang menginfiltrasi mukosa lambung adalah sel Th17 merupakan sel T CD4 + yang berhubungan dengan infeksi dan inflamasi. Sel Th17 diinduksi selama infeksi *H. pylori* dan proses inflamasi kanker lambung dan mungkin merupakan hubungan penting antara peradangan dan karsinogenesis (Ihan A, Pinchuk IV, Beswick EJ. 2012).

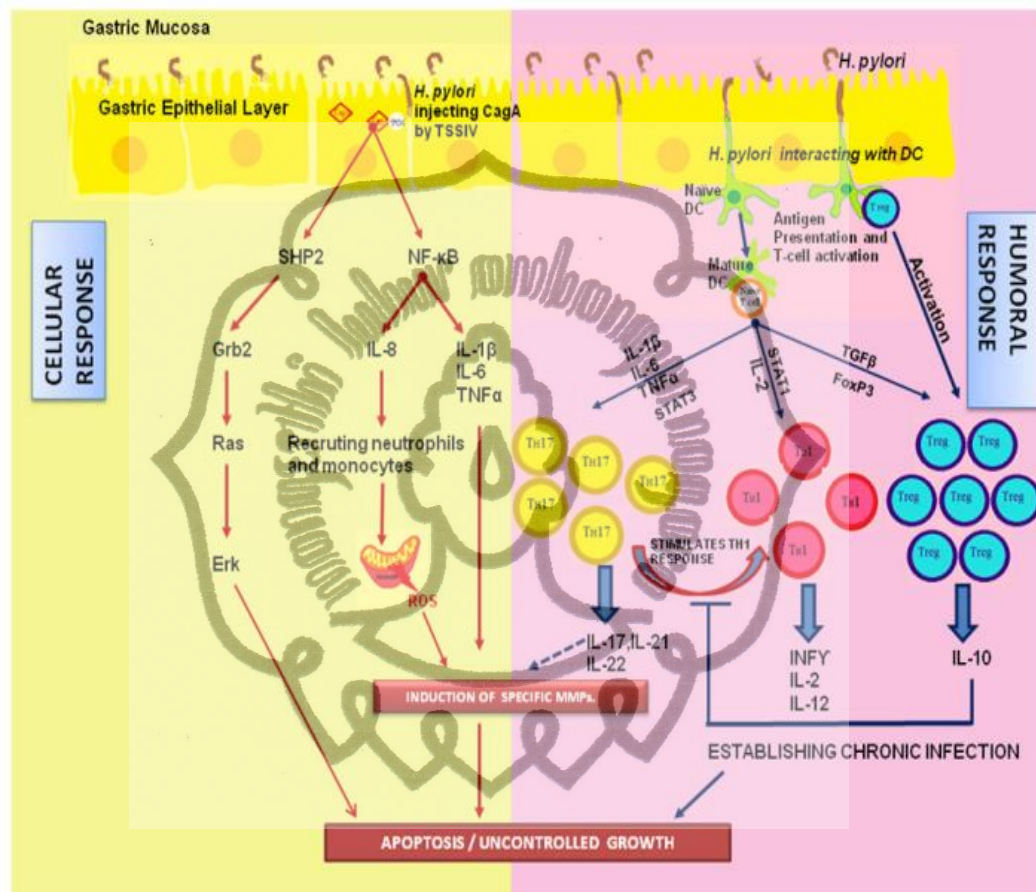


Gambar 2.6 Respon imun terhadap *H. Pylori*. Garis titik-titik memperlihatkan spekulasi komponen imunopatogenesis. Warna hijau derivat dari bakteri, hitam dari host. OMPs (outer membran proteins). PGN (Peptidoglikan) (Wilson dan Crabtree, 2007)

Sel dendritik (DC) adalah penghubung yang kuat antara respon imun bawaan dan adaptif karena mereka dapat menangkap, memproses dan menyajikan antigen terutama ke sel T. DC dapat membuka *tight junction* di epitelium lambung. Infeksi *H. Pylori* akan mengaktifkan makrofag menghasilkan IL1, IL6, TNF α dan IL12. Infeksi *H. Pylori* juga akan mengaktifkan sel dendritik yang akan menghasilkan IL10, IL12 dan IL23 yang akan mengaktifkan sel T (Wilson dan Crabtree, 2007).

Interleukin (IL)-10 bersifat pleotropik, merupakan sitokin imunoregulator yang penting dalam melindungi host dari infeksi terkait imunopatologi, autoimunitas, dan alergi. IL-10 awalnya dicirikan sebagai *T helper (TH) 2 cytokin spesifik*. Namun, penyelidikan lebih lanjut mengungkapkan bahwa produksi IL-10 juga terkait dengan sel T *regulatory* (Treg). Sekarang diketahui bahwa hampir

semua sel dari kedua lengan bawaan dan adaptif dari sistem kekebalan tubuh dapat mengekspresikan IL-10, termasuk sel dendritik (DC), makrofag, sel mast, sel pembunuh alami (NK), eosinofil, neutrofil, sel B, CD8+ Sel T, dan TH1, TH2, dan TH17 CD4+ sel T (Ng et al, 2013).



Gambar.2.7 Tampilan skematis dari infeksi *Helicobacter pylori* dan induksi MMPs yang melibatkan respon imun selular dan humoral (Banerjee A, et al, 2013).

Respon imun seluler terjadi saat infeksi *H. pylori* menyuntikkan CagA melalui Sistem Sekresi tipe IV nya (TSSIV) ke dalam sel epitel lambung dan diikuti Fosforilasi CagA oleh Src / Abl kinase inang dan CagA akan mengaktifkan serangkaian molekul pensinyalan melalui aktivasi NFκB sel pejamu untuk memproduksi sitokin inflamasi (IL-1β, IL-6, IL-8 dan TNF α). IL-8 ini akan merangsang perekrutan sel neutrophil dan monosit ke subepitel gaster yang akan

menyebabkan inflamasi dan pembentukan ROS. ROS yang terbentuk ini dan sitokin inflamasi lain seperti IL-1 β , IL-6 dan TNF α akan merangsang pembentukan MMP (*Matrix Metalloproteinases*) yang mengarah ke fungsi sel yang menyimpang sehingga terjadi apoptosis atau proliferasi yang berlebihan. Respon humoral terjadi saat *H. pylori* merangsang sistem imun inang dengan berbagai subset limfosit melalui aktivasi APC (*Antigen Presenting Cell*) yang dimediasi oleh sel dendritik ke sel T naif. Melalui pengaruh sitokin spesifik dan melalui faktor transkripsi sel T naif mulai berpindah kelas dan berdiferensiasi menjadi sub tipe T efektor yaitu sel TH1, sel TH17 dan sel Treg. Sel TH17 dan TH1 mempromosikan respon inflamasi sementara sel Treg menekan respons inflamasi dengan mengeluarkan sitokin immunosupresif, sehingga memungkinkan koloni *H. pylori* tetap bertahan di dalam mukosa lambung. Sel TH17 juga akan merangsang MMP (*Matrix Metalloproteinases*) melalui IL-17 dan IL-21 (Banerjee A, et al, 2013). MMP merupakan endopeptidase yang bergantung pada seng yang secara selektif menurunkan atau merombak sebagian besar komponen ECM dan molekul struktural lainnya terkait erat dengan berbagai penyakit termasuk tukak lambung dan kanker. Saat ini, penelitian in vivo maupun in vitro telah menetapkan adanya aktivasi MMPs yang berkaitan dengan infeksi *H. pylori* (Bergin JP et al. 2004).

H.pylori menginduksi sitokin-sitokin proinflamasi seperti IL-1 β , IL-6, TNF- α , IL-8 melalui aktivasi NF- κ B. Respons inflamasi yang terjadi menyebabkan Treg mensekresikan sitokin immunosupresif, yang mempertahankan kadar *H.pylori* dalam mukosa gaster. Sel Treg berperan dalam respon imun pejamu selama infeksi *H.pylori* . Treg adalah subset dari sel T yang mensupresi respon imun pejamu dan berhubungan dengan kanker. Sel T khusus tersebut mengekspresikan marker seperti CD4, CD25, dan FoxP3. Treg meningkatkan toleransi terhadap antigen diri sendiri dan pada saat bersamaan memfasilitasi pertumbuhan tumor melalui immunosupresi. Beberapa studi menyebutkan peningkatan dari sel TH1, sel TH2, sel Treg, mengindikasikan keseimbangan imunomodulasi pejamu untuk inflamasi. Infeksi *H.pylori* menyebabkan respon TH1 yang kuat yang dimediasi oleh sitokin TH1 termasuk IFN γ , IL-12, TNF α . Kondisi inflamasi ini diseimbangkan dengan IL-10 dari Treg untuk menyebabkan infeksi kronik dengan immunosupresi parsial (Banerjee A, et al, 2013).

2.2 Gastritis akut

Penyebab gastritis akut yang paling umum adalah infeksi. Infeksi akut dengan *H. Pylori* menginduksi gastritis. Namun, gastritis akut karena infeksi *H. Pylori* belum diteliti secara luas. Dilaporkan gejala yang diperlihatkan dengan nyeri epigastrium, mual, dan muntah, dan studi histologis mukosa terbatas menunjukkan infiltrasi ditandai neutrofil dengan edema dan hiperemia. Jika tidak dirawat, keadaan ini akan berkembang menjadi salah satu gastritis kronis. Hipoklorhidria berlangsung hingga 1 tahun dapat diikuti dengan infeksi *H. Pylori* akut (Kasper D. L. et al, 2015).

Ada beberapa laporan infeksi akut *H. Pylori* pada manusia, dan ini memberikan wawasan dalam respon imun terhadap *H. pylori* terjadi dalam beberapa hari pertama setelahnya infeksi. Segera setelah penemuan *H. pylori*, dua relawan yang mencerna organisme ini mengalami mual, muntah, atau demam dalam 10 hari setelahnya menelan *H. pylori*, dan biopsi lambung mengungkapkan peradangan mukosa pada kedua relawan. Dua minggu post infeksi, peningkatan tajam pada pH lambung menjadi sekitar 7 terdeteksi di salah satu para relawan. Pada tahun 1979, 17 sukarelawan mungkin secara tidak sengaja terinfeksi *H. Pylori* dan orang-orang ini mengalami hipoklorhidria yang terkait dengan peradangan mukosa lambung. Dalam 14 hari setelah infeksi, individu ini mengembangkan imunoglobulin M spesifik pylori (IgM) dan Respon imun IgA. Baru-baru ini, 20 relawan manusia secara eksperimen terinfeksi 10^4 - 10^{10} CFU dari *H. Pylori*. Gejala paling sering terjadi selama minggu kedua setelah infeksi dan termasuk dispepsia (>50% subyek), sakit kepala, anoreksia, nyeri perut, bersendawa, dan halitosis. Biopsi lambung dilakukan 2 minggu setelah infeksi menunjukkan infiltrasi limfosit dan monosit, bersama dengan peningkatan ekspresi IL-1 β , IL-8, dan IL-6 dalam antrum lambung. Empat minggu setelah infeksi, jumlah sel T CD4+ dan CD8+ lambung meningkat dibandingkan tingkat preinfeksi, menunjukkan perkembangan sejak dini respon imun adaptif. Kasus-kasus ini memberikan bukti bahwa peradangan lambung berkembang dalam waktu singkat dan kolonisasi awal oleh *H. Pylori* memberikan gejala gastrointestinal. (Algood H.M.S. dan T.L. Cover, 2006).

2.3 Gastritis kronis

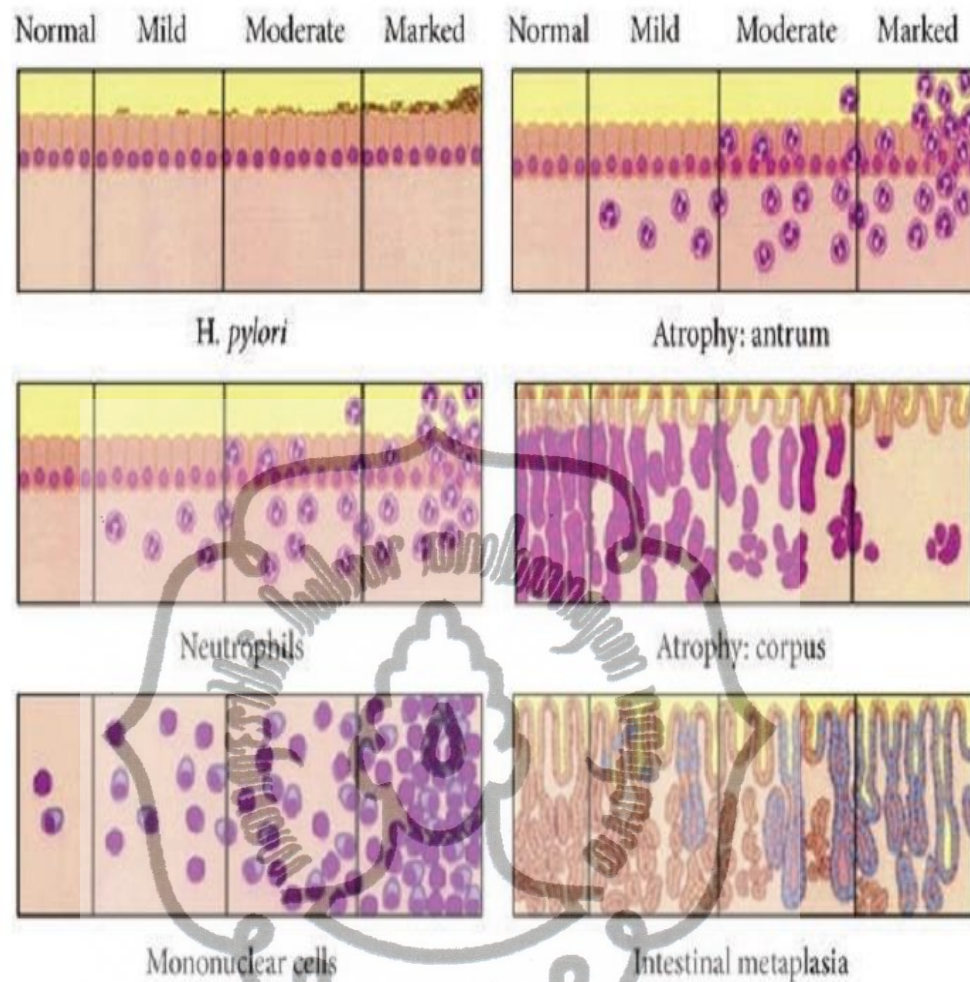
H. Pylori berkolonisasi di epitel antrum lambung pada infeksi kronis. Organisme ini terletak berdekatan dengan sel epitel lambung, dan di sela lambung di bawah lapisan mukosa. Gastritis kronis berkembang terutama di antrum. Perubahan degeneratif terjadi di epitelium, dan sel-sel inflamasi kronis terdiri dari polimorf, sel plasma, dan limfosit menginfiltrasi mukosa. Limfoid agregasi dan pembentukan folikel juga terjadi di mukosa basal. Setelah eradikasi infeksi *H. Pylori*, infiltrasi sel polimorfonuklear berkurang dengan cepat dan infiltrasi limfositik lebih lambat. Berlanjutnya infeksi, perubahan histologis tidak statis, selama beberapa dekade, dapat berkembang dari gastritis menjadi atrophia. Pada beberapa pasien, akhirnya mengarah ke metaplasia usus. Tidak pasti apakah eradikasi selama tahap ini infeksi mempengaruhi perubahan histologis. Gastritis paling parah terlihat pada usia muda orang dewasa setengah baya, sedangkan perubahan atrofi kemudian berkembang dalam proses penyakit di usia lanjut. Seperti atrofi kelenjar lambung, jumlah *H. Pylori* menurun, secara paradoks, terjadi karena mukosa lambung kurang mendukung organisme untuk berkembang dengan baik. Akhirnya, metaplasia usus berkembang dengan penampilan struktur villiform. Metaplasia usus lanjut adalah faktor dalam perkembangan kanker lambung. (Boulton R et al, 2011).

2.4. Derajat Inflamasi Kriteria Sidney.

Sistem diagnosis gastritis yang dikembangkan sekarang adalah gabungan temuan endoskopi dan histologis, dikenal dengan *Sydney system*. Klasifikasi Sydney bertujuan untuk standarisasi laporan klasifikasi gastritis per endoskopi berdasarkan tampilan mukosa, seperti edema, *punctuate and confluent erythema*, *friability*, *punctuate and confluent exudate*, *flat and raised erosion*, *rugal hyperplasia and atrophy*, *visibility of vascular pattern*, *punctuate and confluent intramural bleeding spots*, dan *coarse nodularity*. Semua hasil endoskopi dilaporkan termasuk penilaian subjektif dari tingkat keparahan, seperti ringan, sedang, berat, lalu diklasifikasikan ke dalam salah satu dari 8 kategori, yaitu gastritis superfisial, gastritis hemorragik, gastritis erosiva, gastritis verrukosa, gastritis atrofik, gastritis metaplastik, gastritis hipertrofik, dan gastritis khusus.

Sistem grading yang paling banyak digunakan adalah *Updated Sydney System* yang menggabungkan informasi topografi, morfologi, dan etiologi untuk evaluasi diagnosis gastritis. *Update Sidney System* membagi gastritis berdasarkan pada topografi, morfologi dan etiologi. Masing masing tampilan patologi yang relevan (kepadatan *H. pylori*, intensitas neutrofil, inflamasi mononuklear, atrofi antrum dan korpus, dan metaplasia intestinal) digradasikan menurut *Standardized Visual Analogue Scale*. Secara garis besar gastritis dibagi menjadi 3 tipe yakni : 1. Monahopik, 2. atropik dan 3. bentuk khusus. Selain pembagian tersebut di atas, terdapat suatu bentuk kelainan pada gaster yang digolongkan sebagai gastropati. Disebut demikian karena secara histopatologik tidak menggambarkan radang. Klasifikasi gastritis sesuai dengan *Update Sidney System* memerlukan tindakan gastroskopi, pemeriksaan histopatologi dan pemeriksaan-pemeriksaan penunjang untuk menentukan etiologinya. Biopsi harus dilakukan dengan metode yang benar, dievaluasi dengan baik sehingga morfologi dan topografi kelainan mukosa dapat disintesiskan. Banyak tindakan gastroskopi yang mengabaikan topografi saat mengambil specimen untuk pemeriksaan histopatologi. Akibatnya hasil tidak dapat disintesiskan, sehingga klasifikasi gastritis tidak dapat disusun dengan baik (Hirlan, 2010).

Protokol biopsi yang direkomendasikan adalah spesimen di 5 kompartemen, yaitu *greater curvature antrum*, 2-3cm dari *pylorus*, 4cm *proximal* dari *angulus*, 8cm dari *cardia* dan dari *incisura angularis* yang diserahkan terpisah ke laboratorium patologi. Masing-masing tampilan patologi yang relevan (kepadatan *H. Pylori*, intensitas neutrofil, inflamasi *mononuklear*, *atrofi antrum* dan *korpus*, dan *metaplasia intestinal*) digradasikan menurut *standardized visual analogue scales* seperti gambar (Alianto R. 2015).



Gambar 2.8 *Standardized Visual Analogue Scale* menurut kriteria *Update Sidney Sistem* (Alianto R. 2015).

Masing-masing variabel diberi skor numerik atau deskriptif: 0 untuk tidak ada, 1 untuk ringan, 2 untuk sedang, dan 3 untuk berat. Nilai masing-masing spesimen dirata-rata secara terpisah untuk masing-masing kompartemen (antrum dan korpus).

Langkah selanjutnya adalah menentukan derajat inflamasi di dua kompartemen gaster (antrum dan korpus) dan untuk menentukan apakah inflamasi sama beratnya (pangastritis) atau lebih berat pada antrum (*antrum-predominant gastritis*) atau korpus (*corpus-predominant gastritis*). Derajat inflamasi dinilai dari intensitas sel-sel inflamasi (limfosit, sel plasma, dan granulosit) dalam lamina propria yang digradasikan: absen (0), ringan (1), sedang (2), dan berat (3)

berdasarkan *visual analogue scales* dari *updated Sydney system*. Derajat inflamasi ditentukan dari kombinasi derajat lesi inflamasi di mukosa antrum dan korpus.

Jenis	Densitas dari Gambaran Histologis	Grade
Inflamasi kronik (limfosit dan sel plasma)	<ul style="list-style-type: none"> 2-3 sel inflamatorik kronik tersebar acak pada biopsi 10-15 sel inflamatorik kronik/hpf (<i>high power field</i>) Beberapa area dengan sel inflamatorik kronik padat Infiltrasi difus dengan sel inflamatorik kronik padat 	0 1 2 3
Infiltrasi Neutrofilik	<ul style="list-style-type: none"> Tidak terdapat neutrofil di manapun pada biopsi Neutrofil tersebar pada biopsi Foci dari infiltrat neutrofilik padat dengan neutrofil tersebar pada keseluruhan biopsi Beberapa foci dari infiltrat inflamatorik padat dari biopsi dengan keterlibatan kript 	0 1 2 3
Atrofi	<ul style="list-style-type: none"> Tidak ada kelenjar gaster yang hilang Area kecil di mana kelenjar-kelenjar gaster hilang (<25%) 25-50% dari biopsi memperlihatkan hilangnya kelenjar >50% dari biopsi memperlihatkan hilangnya kelenjar 	0 1 2 3
Metaplasia Intestinal	<ul style="list-style-type: none"> Tidak ada metaplasia Area fokal dari metaplasia intestinal (1-4 kript) Foci multipel > 4 kript, tapi < 50% dari biopsi Metaplasia intestinal >50% dari spesimen biopsi 	0 1 2 3
Densitas <i>H. pylori</i>	<ul style="list-style-type: none"> Tidak terdapat <i>H. pylori</i> di manapun pada biopsi Hanya sedikit <i>H. pylori</i> pada foci tunggal atau multipel Banyak <i>H. pylori</i> yang terlihat pada area foci terpisah >50% dari area permukaan diselimuti <i>H. pylori</i> 	0 1 2 3

Gambar 2.9 Kriteria grading biopsi gaster menurut *Revised Sydney System* (Aydin O. 2003).

Perjalanan alamiah gastritis kronis akibat infeksi *Helicobacter Pylori* secara garis besar dibagi menjadi gastritis kronik non atrofi predominasi antrum dan gastritis kronik atrofi multifokal. Ciri khas gastritis kronik non atrofi predominasi antrum adalah : inflamasi sedang sampai berat mukosa antrum, sedangkan inflamasi di korpus ringan atau tidak ada sama sekali. Antrum tidak mengalami atrofi atau metaplasia. Pasien-pasien seperti ini biasanya asimtomatis, tetapi mempunyai risiko menjadi tukak duodenum. Gastritis kronik atrofi

multifokal mempunyai ciri-ciri khusus sebagai berikut : terjadi inflamasi pada hampir seluruh mukosa, seringkali sangat berat berupa atrofi atau metaplasia setempat-setempat pada daerah antrum dan korpus. Gastritis kronik atrofi multifokal merupakan faktor risiko penting displasia epitel mukosa dan karsinoma gaster. Infeksi *Helicobacter Pylori* juga sering dihubungkan dengan limfoma MALT. Gastritis kronik atrofik predominasi korpus atau sering disebut gastritis kronik autoimun setelah beberapa dekade kemudian akan diikuti oleh anemia pemisiosa dan defisiensi besi. Hipoklorhidria dan gastrinemia yang berlangsung lama merupakan faktor risiko metaplasia intestinal dan selanjutnya terjadi displasia dan karsinoma gaster tipe intestinal. Gastritis kronik autoimun juga merupakan faktor risiko polip gaster dan tumor endokrin (Ariefiany D. Et all. 2014).

2.5 Gastric Cancer (GC)

Gastric Cancer (GC) adalah penyebab utama kedua kematian terkait kanker di dunia. Epidemiologi dan penelitian intervensi pada manusia, serta eksperimen pada hewan pengerat, telah dikaitkan *Helicobacter pylori* – anggota dari keluarga besar bakteri yang mengkolonisasi perut mamalia – dengan manifestasi klinis ulkus peptikum, Non Hodgkin Limfoma pada lambung, atrofi lambung dan adenokarsinoma lambung bagian distal. Namun, hanya persentase kecil (mungkin kurang dari 3%) dari individu yang membawa *H. pylori* yang berkembang menjadi keganasan. Hal ini menunjukkan bahwa ada faktor-faktor lain yang terlibat. Perlu digarisbawahi pentingnya memahami interaksi biologis organisme ini dengan sel inang (Peek, RM. and MJ., Blaser. 2002).

Dari semua insidensi kanker lambung yang ada didunia, 50 % berlokasi di bagian bawah lambung (pylori dan antrum), 20 % pada badan lambung (fundus), 20 % pada bagian kurvatura minor, 10 % pada cardia, dan sisanya pada kurvatura mayor. Kanker lambung bagian distal sering terjadi pada orang kulit hitam, dan kanker lambung yang menyerang daerah proximal dari lambung tinggi insidensinya pada orang kulit putih (Wang F,. W Meng. B Wang. L Qiao. 2014).

Lebih dari 90 % dari kanker lambung adalah adenokarsinoma. Menurut klasifikasi Laurent, adenokarsinoma lambung dapat dibagi menjadi :

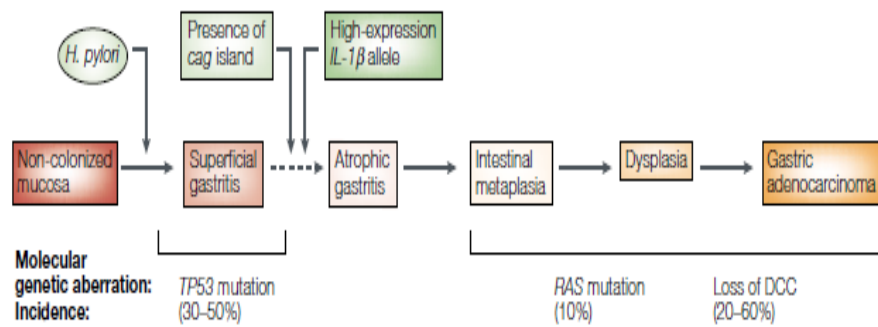
1. Tipe difus

Tipe dari adenokarsinoma yang didalamnya tidak terdapat kohesi sel, mengakibatkan sel yang secara sendiri – sendiri menginfiltrasi dan menebalkan dinding lambung tanpa pembentukan suatu masa yang diskret. Jenis karsinoma ini sering terjadi pada pasien dengan usia lebih muda. Perkembangannya dilambung mencakup kardia berakibat dengan hilangnya densibilitas dinding lambung dan berkaitan dengan prognosis yang jauh lebih jelek.

2. Tipe intestinal

Tipe dari adenokarsinoma yang ditandai oleh adanya kohesi sel neoplastik yang membentuk stuktur tubuler yang menyerupai kelenjar. Pada tipe ini sering kali bersifat ulseratif , dan sering tampak didaerah antrum dan kurvatura mayor lambung. Karsinoma tipe intestinal biasanya didahului oleh suatu proses prekanker yang lama. Dan biasanya menyerang pada pasien dengan usia lebih tua (Gautama C. 2016).

Kolonisasi *H. Pylori* di lambung menyebabkan berkembang sakit gastritis. *H. pylori* benar-benar bakteri "oportunistik" yang menggunakan berbagai faktor virulensi yang terdefinisi dengan baik sebagai alat untuk keterikatan dan kolonisasi terus-menerus pada mukosa lambung manusia. Rute transmisi yang mungkin adalah fecaloral, tetapi makanan atau air yang terkontaminasi juga dilaporkan. Sumber yang paling mungkin adalah kontak orang dalam keluarga dan / atau terpapar pada kesamaan sumber infeksi seperti air atau makanan yang terkontaminasi. Sebelum *H. Pylori* menempel pada epitel lambung, pertama-tama harus melewati lapisan lendir tebal dengan menempel ke permukaan mukosa. Ini dibantu oleh kehadiran flagella berselubung unipolar, yang memungkinkan *H. pylori* untuk cepat bergerak dari pH lumen lambung rendah yang tidak ramah ke permukaan epitelium di mana pH tinggi dan menguntungkan karena kolonisasi yang sukses menghindari upaya yang dilakukan oleh host untuk menyingkirkan bakteri ini (Peek, RM. and MJ., Blaser. 2002).



Gambar 2.10. Proses patogenesis adenokarsinoma lambung (Peek, RM. and MJ., Blaser. 2002) .

Pada sebagian besar individu yang terinfeksi hasil kolonisasi berkembang menjadi proses peradangan dan respon imun terhadap *H. pylori*, tetapi di beberapa subyek infeksi *H. pylori* menjadi kronis dan mengarah ke induksi peradangan lambung yang akhirnya bisa menyebabkan kerusakan kelenjar lambung normal dan mereka mengganti epitelium intestinal yang menghasilkan atrofi mukosa lambung. Risiko gastritis atrofi tergantung pada pola serta tingkat distribusi peradangan aktif kronis. Individu dengan asam lambung rendah menunjukkan kecenderungan yang lebih tinggi terhadap atrofi. Berkurangnya ukuran kelenjar dan tingkat metaplasia usus dikaitkan dengan peningkatan risiko GC sebesar 5 hingga 90 kali lipat tergantung pada luas dan keparahan atrofi (Peek, RM. and MJ., Blaser. 2002).

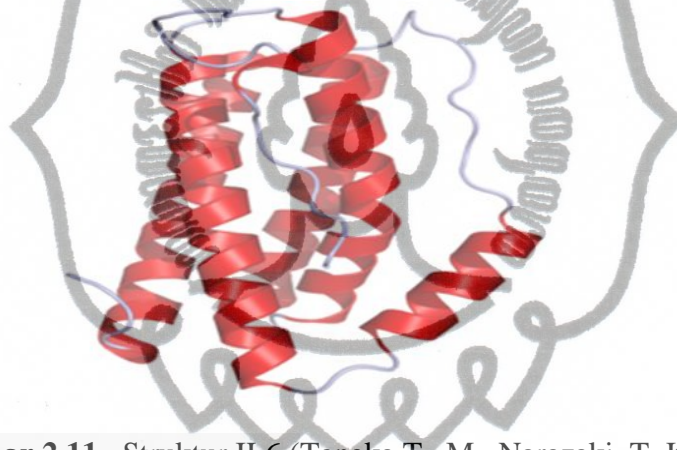
2.6 Interleukin 6 (IL-6)

IL-6 telah lama dikenal sebagai sitokin proinflamasi penting yang ekspresinya berhubungan dengan banyak gangguan inflamasi. Kadar IL-6 dalam serum meningkat dengan cepat setelah infeksi atau radang organ, dan oleh karena itu digunakan dalam praktik klinis sebagai penanda diagnostik untuk mendeteksi kondisi inflamasi, terutama sepsis. Interleukin 6 (IL-6), segera diproduksi dan diproduksi sebagai respons terhadap infeksi dan cedera jaringan, memberikan kontribusi untuk pertahanan tuan rumah melalui stimulasi respon fase akut, hematopoiesis, dan reaksi kekebalan tubuh. Interleukin 6 (IL-6) adalah mediator larut dengan efek *pleiotropic* pada peradangan, respon imun, dan hematopoiesis. Pada awalnya, fungsi IL-6 yang berbeda dipelajari dan diberi nama yang berbeda berdasarkan aktivitas biologis

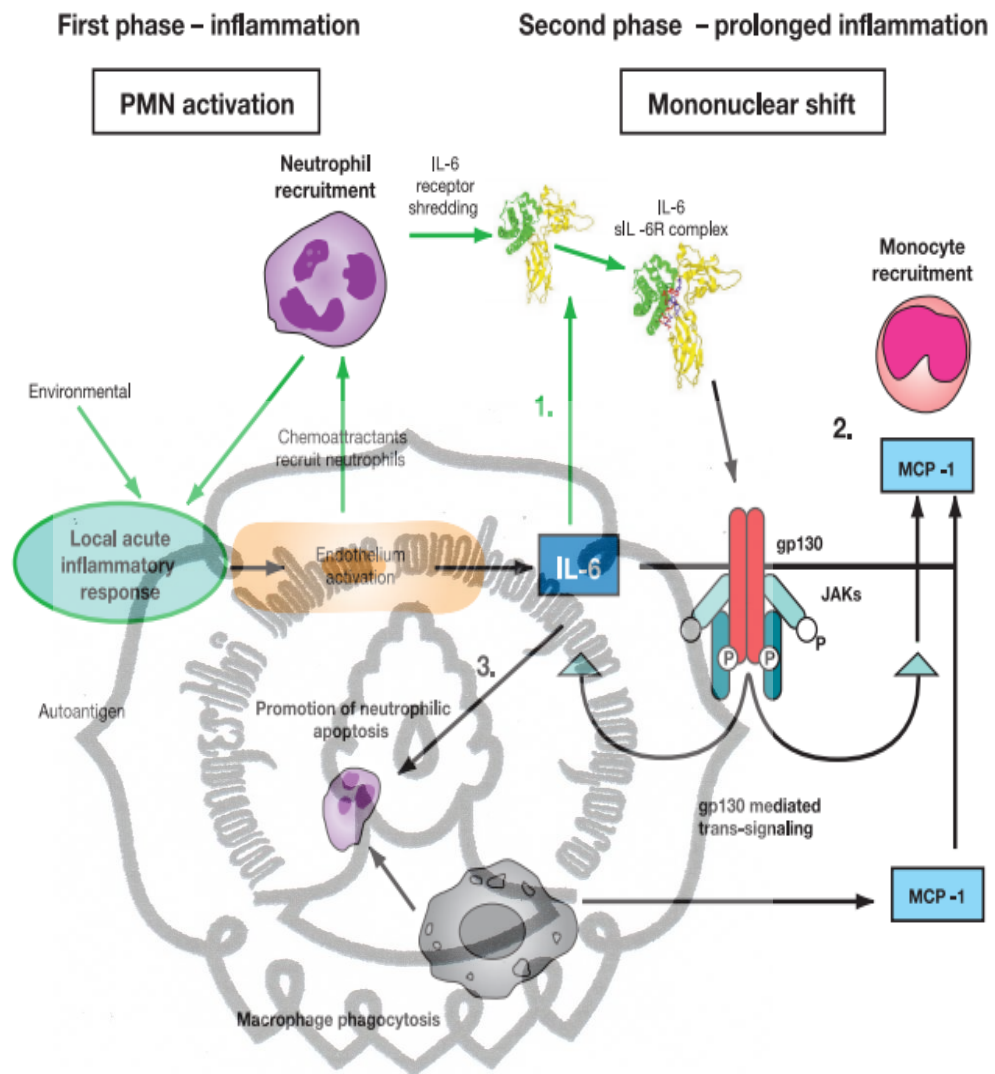
mereka. Sebagai contoh, nama faktor stimulator B-sel 2 (BSF-2) didasarkan pada kemampuan untuk menginduksi diferensiasi sel B teraktivasi menjadi antibodi (Ab) *-producing cel* (Kishimoto 1985), nama *Hepatocyte- stimulating factor* (HSF) pada efek sintesis protein fase akut pada hepatosit, nama faktor pertumbuhan hibrida (HGF) pada peningkatan pertumbuhan sel fusi antara sel plasma dan sel myeloma, atau nama interferon (IFN) γ karena aktivitas antivirus IFN. Namun, ditemukan bahwa molekul dengan nama yang berbeda dipelajari oleh berbagai kelompok sebenarnya identik, menghasilkan nama tunggal IL- 6 (Kishimoto 1989). IL-6 manusia terdiri dari 212 asam amino, termasuk asam 28-amino singel peptida, dan gennya telah dipetakan kromosom 7p21 (Tanaka T. M., Narazaki. T., Kishimoto. 2014).

Interleukin 6 (IL-6) merupakan interleukin yang berperan sebagai sitokin proinflamasi. IL-6 disekresikan oleh sel dendritik, makrofag dan sel T untuk menstimulasi respons imun seperti infeksi atau trauma. IL-6 penting dalam patofisiologi demam, inflamasi akut, dan kronik. IL-6 dapat disekresikan oleh makrofag sebagai respons terhadap molekul mikroba spesifik, yang disebut sebagai *pathogen-associated molecular patterns* (PAMPs). PAMPs ini dapat berikatan dengan molekul dari sistem imun bawaan yang disebut *pattern recognition receptors* (PRRs) termasuk *Toll-like receptors* (TLRs). TLR terdapat di permukaan sel dan kompartemen intraseluler dan menginduksi kaskade sinyal intraseluler yang dapat menyebabkan peningkatan produksi sitokin inflamasi. IL-6 penting dalam respons inflamasi kronik. IL-6 tidak hanya berperan dalam reaksi fase akut tetapi juga perkembangan respons imun seluler dan humoral, termasuk diferensiasi sel B tahap akhir, sekresi imunoglobulin, dan aktivasi sel T. Peralihan dari inflamasi akut ke kronik yang utama adalah adanya monosit pada area inflamasi. IL-6 ini penting dalam transisi antara inflamasi akut ke kronik (Kaplanski G, et al, 2003). Kompleks IL-6 dan reseptor IL-6 dapat mengaktifasi sel endotel untuk mensekresikan *monocyte chemoattractant protein* (MCP)-1 dan menginduksi ekspresi molekul adhesi. Kompleks IL-6/ Reseptor IL-6 memungkinkan transisi dari neutrofil ke monosit dalam patogenesis inflamasi. Transisi dari akumulasi neutrofil ke monosit bisa akibat pergeseran tipe kemokin yang diproduksi oleh sel stroma, makrofag atau neutrofil. Neutrofil yang distimulasi sitokin inflamasi selama beberapa jam akan

secara selektif menghasilkan MCP-1. Aktivasi endotel (atau sel stroma) oleh molekul proinflamasi menyebabkan sekresi PAF (*Platelet activating factor*), IL-8, IL-6. Kombinasi IL-6R dengan IL-6 memungkinkan ligasi ke gp130 pada membran sel endotel dan meningkatkan sekresi IL-6 dan MCP-1 sel endotel (atau stroma), yang memungkinkan transisi dari rekrutmen neutrofil ke monosit. Transisi dari akumulasi neutrofil ke monosit pada lokasi inflamasi tidak hanya terjadi rekrutmen monosit tetapi juga hilangnya neutrofil. Neutrofil apoptosis mengekspresikan antigen membran baru yang dikenali oleh berbagai reseptor makrofag yang menyebabkan terjadinya fagositosis. Fagositosis dari PMN apoptotik oleh makrofag menyebabkan peningkatan sekresi TGF- β dan sekresi MCP-1, menyebabkan terjadinya rekrutmen monosit (Marin V, et al, 2001; Jones SA, et al, 2005; Gabay C, 2006)



Gambar 2.11. Struktur IL6 (Tanaka T. M., Narazaki. T.,Kishimoto. 2014)



Gambar 2.12. Peranan IL-6 terhadap inflamasi (Gabay C, 2006)

IL-6 berperan pada inflamasi tahap awal yang melibatkan aktivasi neutrofil dan inflamasi tahap kronis yang melibatkan limfosit. Tahap 1: pada respons inflamasi akut, IL-6 dapat berikatan dengan reseptornya. Tahap 2: trans sinyal melalui gp130 membran menyebabkan rekrutmen monosit melalui *monocyte chemoattractant protein* (MCP)-1. Tahap 3: paparan jangka panjang IL-6 menyebabkan apoptosis neutrofil, fagositosis, dan akumulasi mononuklear pada lokasi cedera. IL: interleukin; JAK: Janus activated kinase; MCP: monocyte chemoattractant protein; sIL-6R: *soluble IL-6 receptor*.

IL-6 berperan penting dalam pertahanan pejamu sebagai *messenger* antara sistem adaptif dan innate dengan menstimulasi produksi IFN γ oleh sel T, dengan

meningkatkan sekresi imunoglobulin di sel B yang teraktivasi dan melalui aktivasi polimorfoneutrofil (Yamaoka Y, et al, 1996).

Interleukin-6 memiliki peran penting dalam mekanisme pertahanan tuan rumah sebagai pembawa pesan antara sistem imunitas bawaan dan adaptif. Sebuah polimorfisme bisa terjadi di daerah 50 mengapit pada posisi 174 (G/C). Polimorfisme ini dapat terjadi dalam variasi interindividual dalam transkripsi dan ekspresi gen IL-6, dan karena itu mempengaruhi suatu kerentanan individu terhadap beragam penyakit, termasuk infeksi *H. pylori*, dan patogenesis yang mendasari. Tingkat IL-6 meningkat pada gastritis yang berhubungan dengan infeksi *H.pylori* dan berkurang setelah pemberantasan infeksi. Kadar IL-6 juga dilaporkan meningkat pada individu *H. pylori*-positif dengan karsinoma lambung (Ramis et al, 2014)

Setelah IL-6 disintesis dalam lesi lokal di tahap awal peradangan, kemudian bergerak ke hati melalui aliran darah, diikuti oleh induksi cepat dari berbagai macam protein fase akut seperti protein C-reaktif (CRP), serum amyloid A (SAA), fibrinogen, haptoglobin, dan α 1-antichymotrypsin. Di sisi lain, IL-6 mengurangi produksi fibronectin, albumin, dan transferin. Efek biologis ini pada hepatosit pada mulanya dipelajari sebagai milik HSF (Tanaka T. M., Narazaki. T., Kishimoto. 2014). IL-6 juga terlibat dalam regulasi serum besi dan kadar seng melalui kontrol transporter. Untuk serum besi, IL-6 menginduksi produksi hepcidin, yang menghalangi aksi transporter besi ferroportin 1 pada usus dan, dengan demikian, mengurangi kadar serum besi. Ini berarti bahwa aksis IL-6-hepcidin bertanggung jawab untuk hipoferremia dan anemia yang terkait dengan peradangan kronis. IL-6 juga meningkatkan pengimpor seng, ekspresi ZIP14 pada hepatosit dan menginduksi hypozincemia terlihat pada peradangan (Pohjanen MJ. Et all. 2016). Ketika IL-6 mencapai sumsum tulang belakang, itu mempromosikan pematangan megakaryocyte, dengan demikian mengarah pada pelepasan trombosit. Perubahan pada protein fase akut dan jumlah sel darah merah dan trombosit digunakan untuk evaluasi keparahan inflamasi dalam pemeriksaan laboratorium klinis rutin (Ramis IB., Et all. 2017)

IL-6 juga memainkan peran penting pada respon imun yang didapat oleh stimulasi produksi antibodi dan pengembangan sel T efektor. Selain itu, IL-6 dapat mempromosikan diferensiasi atau proliferasi beberapa sel nonimmun. Selanjutnya,

IL-6 mempromosikan diferensiasi spesifik dari CD4 sel T naive, sehingga melakukan fungsi penting dalam menghubungkan imunitas bawaan untuk memperoleh tanggapan kekebalan. Telah ditunjukkan bahwa IL-6, dalam kombinasi dengan *Transformation Growth factor* (TGF β), sangat diperlukan untuk diferensiasi sel T naive CD4 menjadi sel Th17, tetapi IL-6 juga menghambat diferensiasi sel Treg yang diinduksi TGF β . Up-regulasi dari Th17 / Treg dianggap bertanggung jawab atas gangguan toleransi imunologi, dan dengan demikian secara patologis terlibat dalam pengembangan penyakit autoimun dan inflamasi kronis. Telaah lebih lanjut menunjukan bahwa IL-6 juga mempromosikan diferensiasi sel T-follicular pembantu serta produksi IL-21, yang mengatur sintesis imunoglobulin (Ig) dan produksi IgG4 khususnya. IL-6 juga menginduksi diferensiasi sel T CD8 β menjadi sel T sitotoksik. BSF-2 dan IL-6 dapat menginduksi diferensiasi sel B yang diaktifkan menjadi sel plasma penghasil Antibodi, sehingga *oversintesis* dari IL-6 menghasilkan hipergammaglobulinemia dan produksi autoantibodi (Tanaka T. M., Narazaki. T., Kishimoto. 2014).

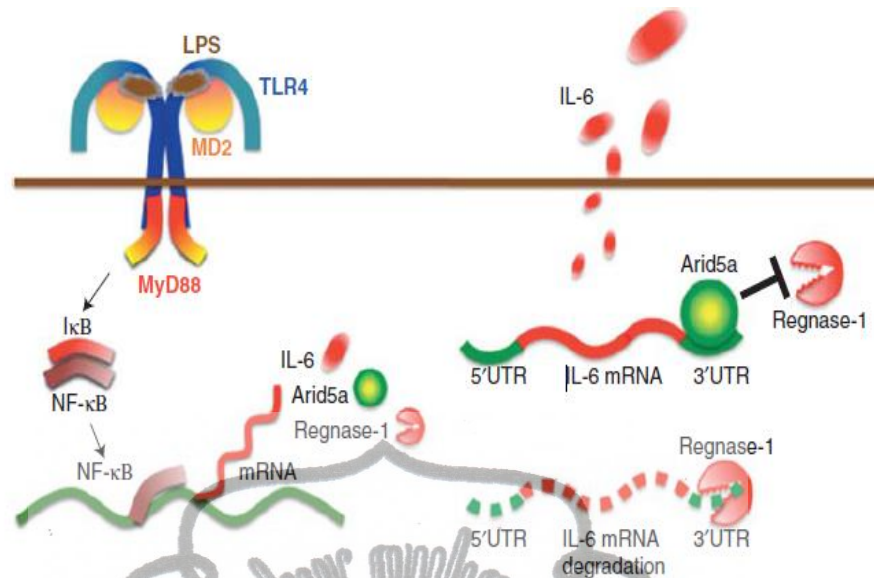
IL-6 memberikan berbagai efek selain di hepatosit dan limfosit, sering terdeteksi pada penyakit peradangan kronis. Salah satu efek ini adalah, ketika IL-6 dihasilkan dalam strumal sel sumsum tulang akan merangsang RANKL yang sangat diperlukan untuk diferensiasi dan aktivasi osteoklas dan ini mengarah pada resorpsi tulang dan osteoporosis (Bayraktarog T. Et all. 2004). IL-6 juga menginduksi kelebihan produksi VEGF, yang mengarah ke peningkatan angiogenesis dan peningkatan permeabilitas pembuluh darah, yang merupakan fitur patologis lesi inflamasi dan terlihat pada, misalnya, rheumatoid arthritis (RA) jaringan sinovial. Akhirnya, telah dilaporkan bahwa IL-6 membantu proliferasi keratinosit atau generasi kolagen fibroblas dalam kulit yang dapat menyebabkan perubahan dalam kulit pasien dengan sklerosis sistemik (Dorna MG. Et all. 2015).

IL-6 berfungsi sebagai mediator untuk pemberitahuan terjadinya beberapa peristiwa yang muncul. Tanda adanya patogen eksogen, yang dikenal sebagai *Pathogen Associated Molecul Pattern* (PAMP), dikenali dalam lesi yang terinfeksi oleh reseptor pengenalan patogen (*Pathogen Receptor Recognitions/* PRRs) dari sel-sel kekebalan tubuh seperti monosit dan makrofag (Kumaret al.2011). PRRs terdiri dari reseptor *Toll-like* (TLRs), *retinoic reseptor gen-1*-seperti yang diinduksi asam,

nukleotida- mengikat domain seperti oligomerisasi reseptor, dan reseptor DNA. Mereka menstimulasi berbagai jalur signaling termasuk NFkB, dan meningkatkan transkripsi mRNA sitokin inflamasi seperti IL-6, *Tumor Necrosis Factor* (TNF α), dan IL-1b. TNF-a dan IL-1b juga mengaktifkan faktor transkripsi untuk diproduksi IL-6 (Tanaka T. M., Narazaki. T.,Kishimoto. 2014).

IL-6 juga mengeluarkan sinyal jika ada kerusakan jaringan. *Damage-associated molecular patterns* (DAMP), yang dilepaskan dari sel yang rusak atau sekarat pada radang non infeksi seperti luka bakar atau trauma, secara langsung atau secara tidak langsung meningkatkan peradangan. Selama operasi bedah steril, peningkatan kadar IL-6 serum mendahului peningkatan suhu tubuh dan konsentrasi protein fase akut serum. DAMPs dari sel yang cedera mengandung berbagai molekul seperti mitokondria (mt) DNA, kelompok mobilitas tinggi kotak 1 (HMGB1), dan protein S100. Tingkat serum mtDNA pada pasien trauma ribuan kali lebih tinggi daripada di kontrol dan elevasi ini mengarah ke rangsangan TLR9 dan aktivasi NFkB, sedangkan pengikatan HMGB1 ke TLR2, TLR4, dan *receptor of advanced glycation end products* (RAGE) dapat meningkatkan peradangan. Keluarga protein S100 terdiri lebih dari 25 anggota, beberapa di antaranya juga berinteraksi dengan RAGE untuk membangkitkan peradangan steril (Tanaka T. M., Narazaki. T.,Kishimoto. 2014).

Selain sel-sel imun termediasi, sel mesenkim, sel endotel, fibroblas, dan banyak sel lain yang terlibat dalam produksi IL-6 dalam menanggapi berbagai rangsangan. Fakta bahwa IL-6 mengeluarkan peringatan sinyal untuk menunjukkan terjadinya keadaan darurat menyumbang regulasi ketat sintesis IL-6, baik gen transkripsi dan dan gen post transkripsi. Sejumlah faktor transkripsi telah ditunjukkan untuk mengatur transkripsi gen IL-6.



Gambar 2.13. Sintesis IL-6 dan regulasi kestabilan IL-6 mRNA oleh Arid5a (Tanaka T. M., Narazaki. T.,Kishimoto. 2014).

Molekul terkait pola patogen (*Pathogen-associated molecular patterns/ PAMPS*) dikenali oleh reseptor pengenalan-patogen untuk menginduksi sitokin proinflamasi; dalam gambar ini, TLR4 mengenali LPS dan menginduksi IL-6 mRNA melalui aktivasi jalur pensinyalan NFκB. Regnase-1 mempromosikan degradasi IL-6 mRNA, sedangkan Arid5a menghambat efek destabilisasi regnase-1. Keseimbangan antara Arid5a dan regnase-1 penting untuk regulasi IL-6 mRNA (Tanaka T. M., Narazaki. T.,Kishimoto. 2014).

2.7 Rasio Neutrofil Dan Limfosit

2.7.1 Neutrofil

Netrofil merupakan sel inflamasi yang berfungsi sebagai pertahanan pertama terhadap patogen. Netrofil dalam sirkulasi normalnya memiliki masa hidup yang singkat sekitar 24 jam. Neutrofil merupakan komponen utama dari sel darah putih. Jumlah neutrofil darah meningkat banyak pada penyakit infeksi dan inflamasi. Sebuah penelitian menjelaskan peningkatan WBC (*White Blood Cells*) dan jumlah neutrofil absolut pada pasien yang terinfeksi *H. pylori*. Neutrofil juga limfosit, eosinofil, makrofag, sel plasma dan sel mast

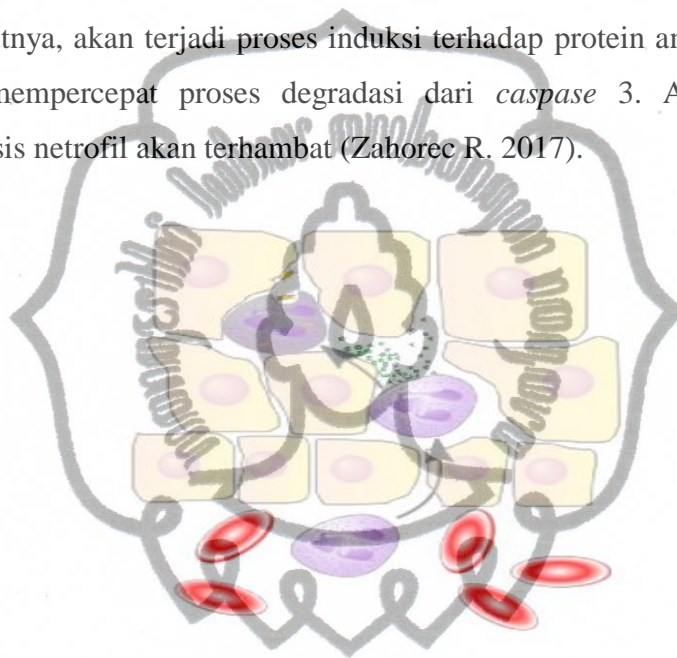
berpartisipasi dalam patogenesis Gastritis kronis karena *H. pylori*. Neutrofil Foveolitis adalah karakteristik dari gastritis karena *H. pylori*. Peradangan hebat pada daerah ini memicu penghancuran lapisan epitel dan proliferasi epitel. Mediator inflamasi dikeluarkan dari neutrofil dan sel-sel inflamasi lainnya memfasilitasi perubahan genom secara acak dalam perkembangbiakan sel epitel memulai kaskade dari gastritis kronis menjadi kanker lambung (Guclu M. F., Agan. 2017).

Neutrofil direkrut ketika *H. pylori* awalnya berkoloni pada lambung manusia dan radang mukosa lambung karena infeksi *H.pylori* persisten ditandai oleh infiltrasi neutrofil. Beberapa faktor *H. pylori* spesifik diketahui berinteraksi dengan neutrofil dan memodulasi fungsinya. *H. pylori* menghasilkan protein oligomer 150-kDa yang dikenal sebagai *Neutrofil-Activating Protein* (HP-NAP), yang bersifat *chemotactic* untuk neutrofil dan mengaktifkan neutrofil secara *in vitro*. HPNAP merangsang neutrofil untuk menghasilkan zat antara oksigen reaktif, dan sebagai respons terhadap HP-NAP, neutrofil melepaskan molekul pensinyalan seluler sitosol fosforat dan fosforat. Selain itu, HP-NAP menginduksi ekspresi 2-integrin di permukaan neutrofil (Hansen., PS. Et all. 1999).

Dugaan *H. pylori* dapat melawan fagositosis oleh neutrofil masih belum terjawab. Jika organisme *H. pylori* nonopsonized difagositosis oleh neutrofil, bakteri mampu melawan pembunuhan intraseluler. Salah satu mekanisme yang digunakan nonopsonized *H. pylori* menghindari pembunuhan intraseluler mungkin melibatkan gangguan penargetan NADPH oksidase, sehingga superoksida anion yang dihasilkan dalam ledakan oksidatif tidak menumpuk di fagosom tetapi dilepaskan ke ekstraseluler. Jalur yang bergantung pada katalase juga mungkin memiliki peran dalam memungkinkan *H. pylori* nonopsonized untuk menghindari pembunuhan intraseluler (Ihan A. and M., Gubina. 2014).

Secara normal, netrofil bermanfaat sebagai agen fagositik. Netrofil yang beradhesi dengan endotel akan mengeluarkan lisosim yang menyebabkan dinding endotel lisis, akibatnya endotel terbuka. Netrofil juga membawa

superoksida (radikal bebas) yang mempengaruhi oksigenasi mitokondria pada siklus GMP-s. Meskipun netrofil dapat mengalami apoptosis, namun kematian netrofil dapat diperlambat di tempat peradangan oleh faktor eksternal termasuk sitokin pro-inflamasi, komponen membran bakteri seperti lipopolisakarida. (Zahorec, 2001). *Maintenance of mitochondrial transmembrane potential* merupakan komponen pertahanan netrofil terhadap stimulus proinflamasi. Secara normal, invasi dari patogen akan mengubah potensial membran dari mitokondria yang akan mengkode sel untuk melakukan apoptosis. Selanjutnya, akan terjadi proses induksi terhadap protein anti apoptosis yang akan mempercepat proses degradasi dari *caspase 3*. Akibatnya, proses apoptosis netrofil akan terhambat (Zahorec R. 2017).



Gambar 2.14. Migrasi Granulosit Netrofil (Zahorec R. 2017).

Neutrofil bermigrasi dari pembuluh darah ke matriks, mensekresi enzim proteolitik, untuk melarutkan koneksi antar sel (untuk peningkatan mobilitasnya) dan membungkus bakteri melalui fagositosis. (Zahorec, 2001).

2.7.2 Limfosit

Sel limfosit yang telah berdiferensiasi ini kemudian akan mengeluarkan mediator-mediator proinflamasi yang berlebihan tanpa diimbangi mediator antiinflamasi yang memadai. Ketidakseimbangan antara proinflamasi dan antiinflamasi ini kemudian akan menimbulkan keadaan hiperinflamasi sel endotel yang selanjutnya akan menyebabkan rangkaian kerusakan hingga

kegagalan organ yang merugikan (Kusters, J. G., van Vliet, A. H. & Kuipers, E. J. 2006).

Sel-sel imun yang paling terlihat mengalami disregulasi apoptosis ini adalah limfosit. Apoptosis limfosit ini terjadi pada semua organ limfoid seperti lien dan timus. Apoptosis terjadi secara normal selama proses pertumbuhan dan penuaan dan sebagai mekanisme homeostasis untuk mempertahankan jumlah sel dalam jaringan. Apoptosis juga terjadi sebagai mekanisme reaksi imun atau oleh karena kerusakan yang disebabkan penyakit maupun agen yang berbahaya bagi tubuh (Kasper. Et al. 2016).

2.7.3 Rasio Neutrofil Dan Limfosit (RNL) Pada Infeksi *H. Pylori*

Penelitian sebelumnya telah menunjukkan bahwa sel darah putih, sub tipe leukosit, dan RNL adalah indikator peradangan sistemik. Jumlah neutrofil dianggap terkait dengan formasi, kompleksitas, dan aktivasi plak atheromatous. Konsisten dengan literatur, penelitian ini menunjukkan bahwa jumlah neutrofil meningkat pada infeksi *H pylori*. Variasi dalam peningkatan laju jumlah limfosit tidak signifikan antara subyek dengan infeksi *H pylori* dan yang tidak memiliki infeksi *H pylori*. Itu dianggap konsisten dengan peningkatan jumlah neutrofil dibandingkan dengan limfosit maka peningkatan RNL terjadi pada kondisi yang terkait dengan peradangan. Dalam penelitian sebelumnya, RNL terbukti prediktor dalam perkembangan aterosklerosis. Penelitian oleh Horne et al. menemukan hubungan yang signifikan di antara keparahan dan prognosis *Cardio Vascular disease*, nilai *White Blood Cell* yang tinggi dan RNL. Penelitian ini juga menunjukkan bahwa RNL berkorelasi kuat dengan keberadaan infeksi *H pylori* dan tingkat keparahan gejala infeksi *H pylori*. Namun, asosiasi antara RNL dan *H pylori* masih belum diselidiki. RNL merupakan penanda peradangan yang menjanjikan, ditemukan berkorelasi dengan kehadiran dan keparahan infeksi *H Pylori* dan dapat berguna untuk menindaklanjuti pasien setelah terapi yang sukses. (Jafarzadeh A. Et al. 2013)

Azab et al (2014) mempelajari nilai-nilai RNL rata-rata dalam populasi orang dewasa yang sehat di Amerika Serikat. Sebanyak 9.427 individu

dilibatkan dalam penelitian ini. Nilai rata-rata neutrofil 4.300/ μ l dibagi dengan nilai rata-rata limfosit 2.100/ μ l menghasilkan nilai rata-rata RNL 2,15. Nilai $NLR < 0,7$ dan / atau NLR lebih tinggi dari 2,5 harus diasumsikan patologi; misalnya mereka memberikan bukti inflamasi tingkat rendah pada aterosklerosis, diabetes mellitus, immunosenescence dan informasi pada orang tua. Nilai RNL rendah dijumpai pada pasien dengan sepsis berat dan leukopenia / neutropenia, dan atau pasien setelah Kemoterapi. Nilai $< 0,7$ bersifat patologis, dengan patologi sedang $< 0,4$ dan sebagian besar infeksi parah nilai RNL $< 0,1$ (Zahorec R. 2017).

RNL juga merupakan penanda keseimbangan antara jumlah netrofil dan limfosit di dalam tubuh dan merupakan indikator inflamasi sistemik yang banyak dipakai. Peningkatan netrofil yang diikuti penurunan limfosit seringkali terjadi sebagai respon leukosit terhadap inflamasi. Netrofilia pada inflamasi sistemik disebabkan karena demarginalisasi netrofil, *delayed* apoptosis netrofil, sedangkan limfositopenia disebabkan marginalisasi dan redistribusi limfosit dalam sistem limfatik dan adanya peningkatan apoptosis (Zahorec, 2001).

Nilai normal RNL adalah $< 2,0$ karena proporsi netrofil dan limfosit di leukosit adalah sekitar 50-60 dan 30-40%. Respon terhadap inflamasi sistemik menyebabkan perubahan pada kadar leukosit yang beredar di perifer. Respon leukosit terhadap inflamasi ditandai dengan peningkatan netrofil yang diikuti penurunan limfosit. Netrofil mempunyai dua *pool* yaitu *pool* disirkulasi bebas dan *pool* di tepi dinding pembuluh darah. Saat terjadi inflamasi *pool* di tepi akan berpindah ke sirkulasi, peningkatan G-CSF untuk memproduksi netrofil oleh sumsum tulang, peningkatan pelepasan netrofil muda dari sumsum tulang ke sirkulasi, memanjangnya waktu hidup netrofil karena terjadi hambatan apoptosis netrofil, hambatan infiltrasi dan adhesi netrofil ke jaringan atau penurunan penghancuran netrofil oleh limfa. Selain itu terjadi peningkatan apoptosis limfosit dan penurunan stimulasi dan proliferasi redistribusi limfosit ke luar sirkulasi darah (Zahorec, 2001).

Nilai RNL dihitung dengan membagi jumlah netrofil absolut dengan jumlah limfosit absolut. Yanti et al (2016) mengukur nilai rata-rata

RNL 1,95 dalam penelitian kohort. Orang Indonesia Dewasa muda nilai RNL normal berkisar dari 1.85 - 2.15 (kisaran 1.00–2.30) tergantung pada usia dan ras (Zahorec R. 2017).

RNL dapat mencerminkan intensitas informasi dengan aturan sederhana bahwa semakin tinggi nilai RNL, semakin tinggi intensitas inflamasi, dengan pembagian : sub-klinis laten (2,4-2,99), intensitas inflamasi tingkat rendah (3.0-6.99), tingkat inflamasi sedang (7.0-10.99), intensitas inflamasi tinggi (11.0-22.29) dan Intensitas inflamasi sangat tinggi (> 23.0) (Zahorec R. 2017).

Faktor-faktor yang mempengaruhi Rasio Neutrofil Limfosit (Zahorec,2001):

1. Kebiasaan merokok

Merokok berhubungan dengan peradangan sistemik kronis dan peningkatan jumlah sel putih dan dapat menginduksi migrasi neutrofil dari kompartemen intravaskular ke jaringan perifer menjadi penyebab peningkatan aktivitas molekul kemotaktik dan adhesi.

2. Indeks massa tubuh (IMT) yang tinggi.

Obesitas dapat menyebabkan peningkatan jumlah limfosit dibandingkan dengan neutrofil sehingga menyebabkan penilaian RNL menjadi rendah palsu.

3. Leukimia limfoblastik akut

Respon imun terhadap leukemia limfoblastik akut adalah penurunan jumlah netrofil akibat gangguan pembentukan maupun maturasi sel dan terjadi peningkatan limfosit atau penurunan RNL.

2.8 Keadaan yang Bepengaruh Terhadap Derajat Inflamasi.

Proses peradangan kronis berperan dalam meningkatkan kenaikan derajat inflamasi, yang dapat terjadi dalam berbagai mekanisme sebagai berikut (Chan dan Burakoff, 2010):

1. Kegagalan menghilangkan agen yang menyebabkan peradangan akut seperti organisme infeksi termasuk *Mycobacterium tuberculosis*, protozoa, jamur, dan parasit lain yang dapat menahan pertahanan inang dan tetap berada di jaringan untuk waktu yang lama.
2. Paparan pada tingkat rendah bahan iritan atau benda asing tertentu yang tidak dapat dihilangkan dengan pemecahan enzimatik atau fagositosis dalam tubuh termasuk zat atau bahan kimia industri yang dapat dihirup dalam jangka waktu yang lama, misalnya, debu silica.
3. Gangguan autoimun di mana sistem kekebalan peka terhadap komponen normal tubuh dan menyerang jaringan sehat sehingga menimbulkan penyakit seperti rheumatoid arthritis, *systemic lupus erythematosus* (SLE).
4. Episode berulang peradangan akut. Dalam beberapa kasus, peradangan kronis adalah respon independen dan bukan sekuel peradangan akut misalnya penyakit seperti TBC dan rheumatoid arthritis.
5. Induksi peradangan dan biokimiawi yang menyebabkan stres oksidatif dan disfungsi mitokondria seperti peningkatan produksi molekul radikal bebas, kristal asam urat, lipoprotein teroksidasi, *homocysteine*.

2.9 Karakteristik Pasien yang Mempengaruhi Derajat Inflamasi

Beberapa faktor risiko mendorong respons peradangan tingkat rendah. Termasuk diantaranya adalah (Pahwa dan Jialal, 2019):

1. Umur: bertambahnya usia berkorelasi positif dengan peningkatan beberapa molekul inflamasi. Peningkatan yang berkaitan dengan usia pada molekul-molekul inflamasi mungkin disebabkan oleh disfungsi mitokondria atau akumulasi radikal bebas dari waktu ke waktu dan faktor-faktor lain yang berkaitan dengan usia seperti peningkatan lemak tubuh viscera.
2. Obesitas: banyak penelitian melaporkan bahwa jaringan lemak adalah organ endokrin, mensekresi beberapa adipokin dan mediator inflamasi lainnya.

Beberapa laporan menunjukkan bahwa indeks massa tubuh seseorang sebanding dengan jumlah sitokin proinflamasi yang dikeluarkan.

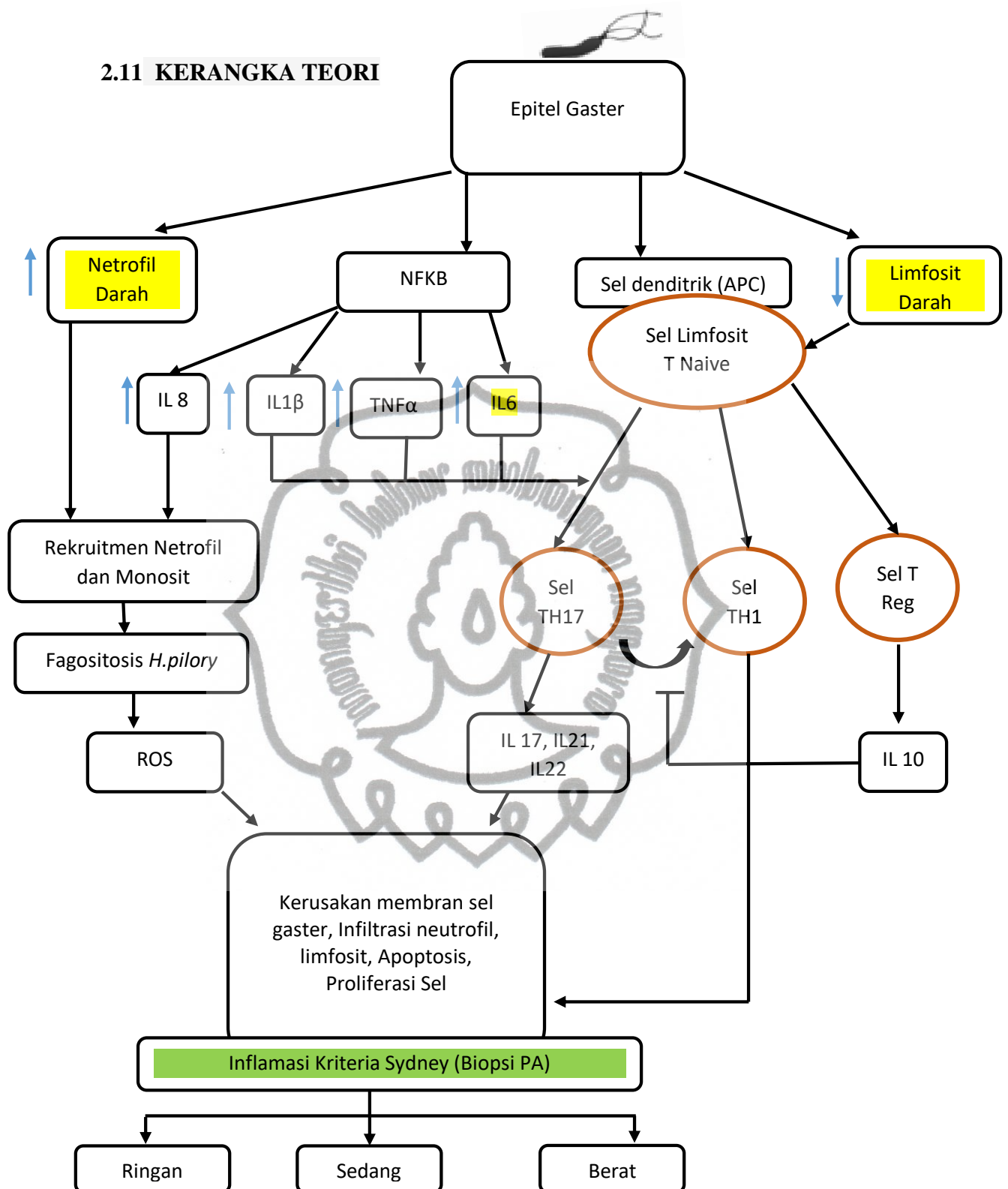
3. Diet: diet kaya lemak jenuh, lemak trans, atau gula rafinasi berhubungan dengan produksi molekul pro-inflamasi yang lebih tinggi, terutama pada individu dengan diabetes atau individu yang kelebihan berat badan.
4. Merokok: merokok dikaitkan dengan menurunkan produksi molekul anti-inflamasi dan memicu peradangan.
5. Hormon Seks Rendah: penelitian menunjukkan bahwa hormon seks seperti testosteron dan estrogen dapat menekan produksi dan sekresi beberapa penanda pro-inflamasi dan telah diamati bahwa mempertahankan kadar hormon seks mengurangi risiko beberapa penyakit radang.
6. Gangguan Stres dan Tidur: stres fisik dan emosional dikaitkan dengan pelepasan sitokin inflamasi. Stres juga dapat menyebabkan gangguan tidur. Karena individu dengan jadwal tidur tidak teratur lebih cenderung memiliki peradangan kronis daripada tidur yang konsisten, gangguan tidur juga dianggap sebagai salah satu faktor risiko independen untuk peradangan kronis.

2.10 Penggunaan obat Yang Dapat Mempengaruhi Derajat Inflamasi Lambung

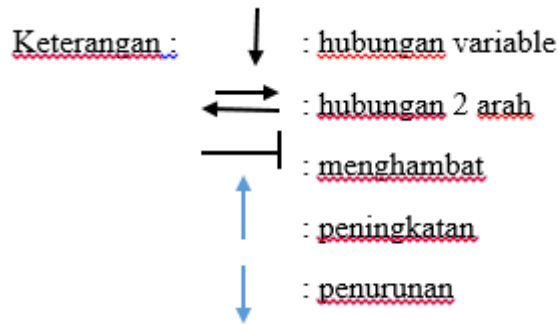
Obat anti inflamasi non-steroid (OAINS) merusak mukosa lambung melalui 2 mekanisme, yaitu topikal dan sistemik. Kerusakan mukosa secara topikal terjadi karena OAINS bersifat lipofilik dan asam, sedangkan efek sistemik OAINS yaitu kerusakan mukosa yang terjadi akibat penurunan produksi prostaglandin secara bermakna, hal tersebut dapat menyebabkan kejadian ulkus peptik (Utami dan Amrullah, 2016).

Sehingga pada pengobatan ulkus peptik, terutama pada kasus *H. pylori* pengobatan 7 hari dengan inhibitor pompa proton (PPI) ditambah 2 antibiotik menyembuhkan lebih dari 90% kasus dan sama efektifnya dengan rejimen yang sama diikuti oleh 2 hingga 4 minggu tambahan terapi PPI. Untuk tukak lambung akibat diseksi submukosa endoskopi, 4 minggu terapi PPI sama efektifnya dengan 8 minggu (Whealon dan Gibbs, 2015).

2.11 KERANGKA TEORI



Bagan 2.1 Skema kerangka Pikir



Deskripsi Bagan :

Interaksi epitel gaster dengan *H. Pylori* akan menyebabkan respon lekosit terhadap inflamasi yang terjadi ditandai dengan peningkatan neutrofil dalam sirkulasi darah yang diikuti penurunan limfosit dalam sirkulasi darah. Neutrofil mempunyai dua *pool* yaitu *pool* disirkulasi bebas dan *pool* di tepi dinding pembuluh darah. Saat terjadi inflamasi *pool* di tepi akan berpindah ke sirkulasi, peningkatan GCSF untuk memproduksi netrofil oleh sumsum tulang, peningkatan pelepasan netrofil muda dari sumsum tulang ke sirkulasi, memanjangnya waktu hidup netrofil karena terjadi hambatan apoptosis netrofil, hambatan infiltrasi dan adesi netrofil ke jaringan atau penurunan penghancuran netrofil oleh limfa. Selain itu terjadi peningkatan apoptosis limfosit dan penurunan stimulasi dan proliferasi redistribusi limfosit ke luar sirkulasi darah (Zahorec, 2001).

Sel epitel gaster yang terinfeksi *H. Pylori* mengaktifkan faktor transkripsi NFκB untuk memproduksi sitokin pro inflamasi IL-8, IL6, IL1β dan TNFα. IL8 merupakan suatu *neutrophil-activating chemokine* akan menyebabkan rekrutmen sel netrofil dan sel monosit ke jaringan yang cedera (Rani A. A. dan A. Fauzi, 2010). Neutrofil yang memfagositosis *H. Pylori* akan menghasilkan ROS, kemudian ROS ini akan menyebabkan kerusakan membran sel, begitu juga dengan sitokin IL6, IL1β dan TNFα yang dihasilkan sel epitel gaster serta IL-17, IL21 dan IL-22 akan menyebabkan kerusakan membrane sel. Sitokin ini adalah agen kemotaksis untuk netrofil dan sel mononuklear, dan produksinya merupakan suatu respon proliferasi, menginfiltrasi mukosa gaster dengan netrofil dan makrofag menghasilkan gastritis kronis aktif (Zauco et al, 2017).

Respon humoral terjadi saat *H. pylori* merangsang sistem imun inang dengan berbagai subset limfosit melalui aktivasi APC (*Antigen Presenting Cell*)

yang dimediasi oleh sel dendritik ke sel T naif. Melalui pengaruh sitokin spesifik IL6, IL1 β , TNF α , IL2 dan TGF β serta melalui faktor transkripsi yang dihasilkan oleh sel dendritik, sel T naif mulai berpindah kelas dan berdiferensiasi menjadi sub tipe T efektor. Sitokin IL6, IL1 β , TNF α akan merangsang diferensiasi sel T naif menjadi sel TH1, sitokin IL2 akan merangsang diferensiasi sel T naif menjadi sel TH17 dan sitokin TGF β akan merangsang diferensiasi sel T naif menjadi sel Treg. Sel TH17 dan TH1 mempromosikan respon inflamasi sementara sel Treg menekan respons inflamasi dengan mengeluarkan sitokin imunosupresif yaitu IL10, sehingga memungkinkan koloni *H. pylori* tetap bertahan di dalam mukosa lambung. Sel TH17 akan menyebabkan kerusakan membran sel gaster, Infiltrasi neutrofil, limfosit, Apoptosis, Proliferasi Sel melalui IL-17, IL21 dan IL-22 (Banerjee A, et al, 2013).

