

1.3. Tujuan Penelitian

A. Tujuan Umum

Mempelajari hubungan antara infeksi *Helicobacter pylori* Cag A+ dengan peradangan pembuluh darah yang mengarah aterosklerosis.

B. Tujuan Khusus

1. Mempelajari inokulasi *Helicobacter pylori* Cag A+ meningkatkan jumlah leukosit, kadar fibrinogen, dan perubahan hitung jenis pada mencit.
2. Mempelajari inokulasi Manfaat Penelitian

1.4 Manfaata Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberi informasi tentang hubungan antara infeksi *Helicobacter pylori* Cag A+ pada mencit dengan proses aterosklerosis

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 TAKSONOMI *HELICOBACTER PYLORI*

Helicobacter pylori tergolong genus *Helicobacter*, berbentuk spiral, termasuk gram negatif, motil dan bersifat mikroaerofilik (Holt et al, 1993). Sebelumnya organisme ini dimasukkan di dalam genus *Campylobacter* tetapi karena penampakan ultrastruktur bakteri ini berbeda dengan *Campylobacter*, juga urutan dalam 16 s RNA, jumlah C – G dalam DNA, dan *Campylobacter* tidak membentuk urease serta tidak mengandung metil menaquinon – 6 akhirnya kuman ini dikelompokkan dalam genus baru yaitu *Helicobacter* (Goodwin et al., 1989).

Genus *Helicobacter* terdiri dari dua kelompok (Lee dan O'Rourke, 1993) yaitu :
 Kelompok Gastric *Helicobacter* terdiri dari spesies-spesies : *Helico bacter pylori*, *Helicobacter fellis*, *Helicobacter mustelae*, *Helicobacter nemen strinae*, *Gatrosillum hominis*, *Helicobacter acinonyx*. II. Kelompok non gastric *Helicobacter* terdiri dari spesies-spesies *Helicobacter muridarum*, *Heli cobacter fenelliae*, *Helicobacter Cinaedi*.

Dari spesies-spesies tersebut, terdapat spesies yang penting yaitu yang dapat menginfeksi manusia adalah *Helicobacter pylori*, *Helicobacter heilmanii* dan *Helicobacter felis*.

Dasar klasifikasi bakteri adalah prosentase jumlah sitosin dan guanin di dalam DNA. Prosentase C – G pada genus *Helicobacter* berkisar antara 34 – 41 mol %, pada *Helicobacter pylori* prosentase C – G dalam DNA adalah 36 – 38 mol %, (Goodwin et al, 1989).

Menurut Goodwin bahwa genus *Helicobacter* mempunyai membran dinding sel yang halus, tidak membentuk metil menaquinon – 6 (MK – 6), mem bentuk glikokaliks, serta mempunyai beberapa flagella, satu bentuk atau dua bentuk serta berselaput,. Jumlah plasmit yang dimiliki oleh setiap kuman ini tidak sama, ada yang dua kadang lebih. Demikian pula dalam hal ukuran juga bervariasi yaitu antara 1,,8 – 2,2 kb, walaupun plasmit berukuran 40 kb juga pernah dilaporkan. Sebagai contoh pada seprang penderita terdapat kuman yang berasal dari fundus dan antrum dapat menunjukkan profil plasmit berbeda (Goodwin et al., 1989).

2.2 SIFAT-SIFAT *HELICOBACTER PYLORI*

2.2.1 Bentuk kuman *Helicobacter pylori*

Helicobacter pylori merupakan suatu kuman pleomorphik, dapat berbentuk spiral atau batang bengkok, dan pada keadaan kurang baik kuman ini akan ber bentuk kokus. Bentuk kokus ini dapat dilihat pada biakan *Helicobacter pylori* yang sudah lama. Menurut Ferrero (1994) bentuk kokus merupakan bentuk per tahanan diri terhadap lingkungan yang kurang baik. Hasil penelitian Cellini et al., (1994) menunjukkan bahwa bentuk kokus dari kuman *Helicobacter pylori* tidak dapat dibiakkan secara invitro

etapi bentuk ini dapat diubah menjadi bentuk batang setelah 2 minggu diinokulasikan di dalam tubuh mencid.

Menurut Goodwin dan Worsley (1993) ukuran garis tengah koloni *Helicobacter pylori* 1-2 mm berwarna keabu-abuan transparan mengikat dan tampak basah. Kuman *Helicobacter pylori* tergolong kuman gram negatif berbentuk batang bengkok dengan ukuran antara 2-4 μm 0,5 – 1,0 μm , dengan 4-6 flagela berselaput yang terdapat pada satu kutubnya. (Hazel, 1991). Pergerakan kuman dimungkinkan karena adanya flagela. Kuman yang berasal dari isolat klinik segera mempunyai pergerakan lebih cepat dan dapat meninggalkan patogenitas kuman tersebut. Hal ini sesuai dengan laporan Morgan dan Leunk (1989), bahwa galur *Helicobacter pylori* yang motil dan toksigenik mempunyai angka infeksi sebesar 40%

Menurut Marchetti isolat klinik *Helicobacter pylori* terdiri dari dua tipe. Tipe I adalah bakteri yang membentuk *vacuolating cytotoxin* (Vac A) yang dapat menimbulkan pembentukan vacuole pada sel epitel dan antigen yang berkaitan dengan sitotoksin (*cytotoxin associated antigen*) atau Vag A atau Cag A. Tipe II adalah bakteri yang tidak membentuk vag A atau cag A. Penderita ulkus duodeni hampir selalu diinfeksi oleh bakteri Tipe I yang memproduksi sitotoksin. (Marchetti et al, 1995)

2.2.2 Biokimia *Helicobacter pylori*

Kuman *Helicobacter pylori* menunjukkan reaksi positif terhadap urease, oksidase dan katalase, serta bereaksi negatif terhadap glukosa, maltosa dan laktosa dan sukrosa. Kuman *Helicobacter pylori* tidak memfermentasi karbohidrat serta tidak memproduksi

H₂S dari *tripel sugar iron*, tidak mereduksi nitrat dan membentuk indol. Disamping kuman *Helicobacter pylori* resisten terhadap asam nalikdat dan sensitif terhadap sefalotin (Goodwin et al., 1989).

2.2.3 Pembikinan dan media

Helicobacter pylori termasuk organisme *mikroaerofilik*, memerlukan oksigen tidak lebih dari 5% dan karbon dioksida 10% dalam pertumbuhannya. Penggunaan *candle jar* juga dianjurkan bila inkubator mikroaerofilik tidak ada. Dengan menggunakan anaerobik jar dan campypak dapat dicapai komposisi gas yang diperlukan (Westblom 1991). Kuman *Helicobacter pylori* tumbuh lambat. Pemiakan kuman ini memerlukan waktu 3-5 hari untuk tumbuh.

2.2.3.1 Media Padat

Untuk pertumbuhan kuman *Helicobacter pylori* pada media padat yang baik adalah agar coklat, ataupun agar darah. Gunanya mengurangi pertumbuhan kuman kontaminan maka pada isolasi pertama perlu dibrikan suplement antibiotik.

Goodwin et al (1989) menggunakan *brain heart infusion* agar dengan 7% darah kuda dan 1% isovitalex. Media ini merupakan media yang diperkaya dan telah terbukti berfungsi baik. Selanjutnya Goodwin dan Worsley (1993) mengatakan bahwa brain-hart infucion dan brucella agar diberikan suplement 0,2% arang aktif atau 1% tepung jagung mendapat pertumbuhan *Helicobacter pylori* lebih baik.

Sedangkan tipe media lain yang telah dikembangkan oleh westblom (1991) adalah media agar berisi kuning telur sebagai pengganti serum atau darah. Apabila

dibandingkan dengan media lain maka kecepatan maupun jumlah pertumbuhannya lebih tinggi. Disamping itu koloni *Helicobacter pylori* akan mudah diamati karena adanya percak (spot) pada kuning telur, dengan warna merah terang dan dasar kuning.

Goodwin dan Worsley (1993) berpendapat bahwa media yang digunakan untuk pembiakan kuman *Helicobacter pylori*, hendaknya menggunakan media baru dan lempeng yang disimpan selama 6-19 hari dalam temperatur ruang dapat digunakan asal dibungkus dengan plastik. Antibiotik yang baik untuk menghambat kuman kontaminan adalah kombinasi dari vancomycin 3-6mg/l, Amphotericin B 2-6 mg/l, Trimetropim 5-20 mg/l dan Colistin 25.000 U/l atau Cefsulodin 5 mg/l.

2.2.3.2 Media Cair

Penggunaan media cair perlu diperhatikan adalah kemungkinan terjadinya difusi CO₂ dari inkubator ke dalam medium cair tersebut. Untuk menghindarinya maka digunakan gelas labu (flask) dimana setiap gelas labu diisi dengan 10 ml media dan diletakkan miring dalam inkubator, sehingga kedalam media cair hanya beberapa milimeter saja. Bahan untuk pembuatan media cair dianjurkan oleh Buck & Smith menggunakan Brucella broth ditambah dengan 5% serum kuda atau brucella broth ditambah 1% tepung jagung. Sedangkan Westblom et al., (1989) menyarankan penggunaan media Brucella dengan penambahan 10% serum kuda dan 1% Isovitalex (westblom, 1991).

2.2.3.3 Media Transport

Penggunaan media transport diperlukan jika specimen yang akan dibiakkan tidak dapat langsung ditanam. Bila penanaman dimungkinkan dalam satu jam maka dapat digunakan larutan garam fisiologik, tetapi bila lebih lama lagi maka kuman *Helicobacter pylori* akan kehilangan kemampuan hidup dalam larutan garam tersebut. Sehingga Goodwin et al., (1989) menyarankan untuk menggunakan larutan glukosa 20%. Dalam larutan glukosa 20% dan penyimpanan pada temperatur 4C⁰ ketahanan hidup kuman akan dapat dipertahankan sampai 5 jam (westblom, 1991).

Media transport lain adalah medium bifasik. Media ini terdiri dari media padat pada bagian dasar dengan kemiringan 20 C⁰, dan media cair lebih kurang 2 mm ditambahkan diatas permukaan agar miring guna menutupi medium padat. Medium padat berupa brucella agar dengan 10% darah sapi dan 1% isovitakel, medium cair berupa Brucella broth dengan 10% darah kuda dan 1% isovitakel. Kedua media tersebut ditambahkan antibiotik untuk menghambat pertumbuhan kontaminan (westblom, 1991).

2.2.3.4 Media Penyimpanan

Kuman *Helicobacter pylori* dapat disimpan pada temperatur -20⁰C atau -70⁰C untuk beberapa tahun dengan menggunakan nutrien broth yang berisi 20% gliserol. Akan tetapi penyimpanan *Helicobacter pylori* dengan cara tersebut akan menyebabkan rusaknya membran sel. Untuk menyimpan pada suhu -70⁰C dianjurkan oleh Drum dan Sherman untuk menanamkan *Helicobacter pylori* pada Brucella broth dengan 10% *Fetal bovine sera* yang ditambah 10% gliserol dan 10% serum sebelum dibekukan. Westblom

(1991) mengatakan bahwa dengan menggunakan metode ini, jika kosentrasi kuman ditingkatkan sebelum pembekuan, kuman masih mampu tumbuh dengan baik sebelum pembekuan, kuman masih mampu tumbuh dengan baik setelah penyimpanan selama 6 bulan.

2.3 HABITAT KUMAN *HELICOBACTER PYLORI*

Kuman *Helicobacter pylori* hanya akan bisa hidup dan membentuk koloni pada mukosa sel-sel epitel lambung, sedangkan bila didapatkan kolonisasi didaerah deodenum biasanya telah terjadi kolonisasi pada epitel lambung yang mengalami metaplasia sel lambung dalam deodenum. Kolonisasi kuman *Helicobacter pylori* dapat terjadi di bagian saluran makanan yang manapun asal ada metaplasia sel lambug, misalnya esopagus atau rectum (Morgan dan Leunk, 1989). Namun hasil penelitian Hazell et al., (1992) menyebutkan bahwa dalam kondisi normal *Helicobacter pylori* tidak akan hidup apabila berada diusus sebab ada efek toksik dalam garam empedu pada deodenum. Hal ini sejalan dengan pendapat Goodwin dan Worsley (1993) yang menyatakan bahwa *Helicobacter pylori* tidak dapat hidup pada darah dengan 5% garam empedu selama 30 menit. Sedangkan pertumbuhannya akan tertekan dan 25% akan terbunuh pada media cair dengan garam empedu selama 30 menit. Dengan keadaan tersebut maka masih dimungkinkan *Helicobacter pylori* dapat hidup setelah melaluin deodenum.



2.4 INFEKSI *HELICOBACTER PYLORI* DI INDONESIA

Simadibrata dkk., (1989) melaporkan bahwa dari 50 orang yang didiagnosis gastritis secara endoskopik 2 orang didapatkan *Helicobacter pylori* positif baik dengan biakan maupun biopsi *Helicobacter pylori* positif tetapi P.A *Helicobacter pylori* negatif, dan 8 penderita *Helicobacter pylori* positif secara P.A tetapi bukan negatif. Secara keseluruhan ada 20 orang dengan *Helicobacter pylori* positif (40%). Rendahnya angka-angka tersebut mungkin disebabkan karena pada saat itu teknik pembiakan maupun pemeriksaan histologi untuk deteksi *Helicobacter pylori* masih belum maju. Wijaya (1993) dari Surabaya menyebutkan bahwa dari 71 orang penderita dispepsia non ulkus terdapat 28 orang (39%) dengan *Helicobacter pylori* positif dengan pengecatan Warthin Starry.

Saragih dkk, (1993) dalam penelitiannya pada kasus-kasus dispepsia di RS PGI Cikini Jakarta dan RS HKBP Balige Sumut dengan pemeriksaan *rapid urea* pada bahan biopsi lambung mendapatkan hasil sebagai berikut: 183 yang diperiksa di RS PGI didapatkan 36 orang positif (19,7%) dan di Balige didapatkan 182 orang positif (63,2%) dari 288 kasus diperiksa.

Soewignjo dkk (1994) melaporkan untuk pertama kalinya di Indonesia secara seroepidemiologik, hasilnya menunjukkan bahwa ada infeksi *Helicobacter pylori*. Dalam laporan tersebut menyebutkan bahwa 54,3% donor sehat di Mataram ternyata mempunyai anti *Helicobacter pylori* positif, sedangkan laporan Djelantik dkk, (1994) menyebutkan bahwa 28% anak yang dirawat di ruang anak RSU Mataram mempunyai anti *Helicobacter pylori* yang positif, dengan usia termuda 4,5 bulan.

Selanjutnya Wennystuti dkk, (1994) dari RSUD Mataram melaporkan bahwa 64,1% karyawan RSUD Mataram mempunyai anti- *Helicobacter pylori* positif dan merupakan kelompok resiko tinggi ter-infeksi *Helicobacter pylori*.

2.5 GAMBARAN KLINIS *HELICOBACTER PYLORI*

Inveksi *Helicobacter pylori* secara klinis sangat bervariasi, mulai dari tanpa gejala, dispepsia ringan, dispepsia berat sampai dengan gambaran klinis yang timbul karena penyakit peptik yaitu ulkus deodoni. Menurut Collins, et al., (1992) gambaran klinis infeksi *Helicobacter pylori* kronik tampak jelas pada orang dewasa.

Walaupun gejala klinis infeksi *Helicobacter pylori* kronis paling banyak dijumpai namun tidak jarang infeksi *Helicobacter pylori* akut juga ditemukan. Gejala yang timbul adalah berupa gastritis ringan yaitu nyeri lambung dan mual dengan masa tunas infeksi hanya beberapa hari, pada saat itu didapatkan akhlorhidria. Sebagian orang dewasa yang mendapat infeksi akut akan sembuh sendiri namun tidak jarang yang menetap. (Skirrow, 1992)

Bentuk kokus kuman *Helicobacter pylori* merupakan bentuk pertahanan dan biasanya terdapat pada biakan *Helicobacter pylori* yang sudah lama (Ferrero, 1994). Dalam keadaan *invivo* maka bentuk kokus dan bentuk spiral juga ditemukan pada tiga dari delapan penderita *Helicobacter pylori*. Bentuk spiral terdapat pada mukosa dengan berbagai kerusakan, sedangkan bentuk kokus terdapat pada sel-sel epitel yang rusak berat. Sehingga dapat dikatakan bahwa bentuk kokus dari *Helicobacter pylori*

bertanggung jawab atas kerusakan sel mukosa lambung (Janas et al., 1995). Noach et al., (1994) mengatakan bahwa dengan melakukan studi ultrastruktur *Helicobacter pylori* di daerah antral dan deodenum pada umumnya kuman nampak sebagai batang bengkok tetapi pada daerah deodenum umumnya berbentuk kokus.

Mekanisme kuman *Helicobacter pylori* saat menginfeksi lambung melalui beberapa tahap yaitu tahap perlekatan, tahap pengikatan diri dan tahap penetralisasi. Pada tahap perlekatan dilakukan kontak dengan sel target melalui glikokoliks, selanjutnya menghancurkan selaput permukaan mikrovil yang memisahkan organisme dengan sitoplasma berisi mikroid granula. Tahap pengikatan dilakukan dengan menggunakan *fibrilia like strands* (FLS) juga disebut pedestral. Pada tahap penetrasi kuman melekat erat dengan sel.

Penetrasi oleh kuman saja dalam sel tidak menimbulkan kerusakan dalam sel, tetapi penetrasi oleh kuman dalam satu sel akan menimbulkan kerusakan sel yang hebat dan diikuti dengan berkumpulnya sel radang neutrofil di daerah tersebut dan menyebabkan disintegrasi dari sel. (El-Shoura, 1995). Berkaitan dengan penetralisasi maka Noach et al, (1994) mengatakan bahwa *Helicobacter pylori* pada umumnya melekat pada sel-sel epitel dan kadang-kadang melakukan penetrasi ke dalam sel mukosa. Keadaan inilah yang merupakan kontribusi patogenik dari kuman *Helicobacter pylori*.

Manifestasi respon dari terjadinya penetrasi kuman *Helicobacter pylori* ke dalam sel-sel epitel didapatkan banyak neurofil yang melakukan penetrasi ke dalam dasar lambung disekitar lamina propina dan sel-sel yang rusak akan dimasukkan dalam lumen

kelenjar. Dalam hal ini neutrofil tidak bersifat fagoetik, karena adanya aktifitas *Helicobacter pylori* dalam epitel lambung dan pelepasan neutrofil dalam lumen kelenjar memegang peranan penting dalam terjadinya jejas lambung selama terjadi gastritis kronik aktif (El-Shoura, 1995)

Mukarami dkk, (1995) berpendapat bahwa asam hipoklorit (HClO) yang dihasilkan sebagai oksidasi neurofil akan bereaksi dengan amoniak yaitu produksi urease kuman *Helicobacter pylori* dan monokloramin produksi amonia dan asam hipoklorit. Hasil reaksi ini merupakan faktor penting dalam kerusakan mukosa lambung oleh kuman *Helicobacter pylori*.

Malfertherimer dan Pieramico (1992) menunjukkan bahwa hasil penelitian tentang frekuensi infeksi *Helicobacter pylori* yang didapat adalah infeksi *Helicobacter pylori* pada ulkus deodeni mencapai lebih dari 90% ulkus lambung 60-70%, dispepsiasi non ulkus 50-87% dan gastritis 60-90%.

Prevalensi gastritis cukup tinggi pada manusia telah memacu para peneliti untuk lebih memahami tentang gastritis yang disebabkan oleh *Helicobacter pylori*. Untuk itu diperlukan binatang model yang dapat diinfeksi oleh kuman *Helicobacter pylori* untuk eksperimen. Dalam hal ini kuman *Helicobacter pylori* telah berhasil diokulasi pada kera rhesus dan menyebabkan gastritis kronik mirip dengan yang di obserfasi pada manusia (Fujioka et al., 1994) sementara menurut Lee (1994) kera terlalu mahal dan sulit reproduksinya apabila digunakan untuk penelitian, pada saat yang sama juga telah berhasil menggunakan mencit Balb/c untuk diinfeksi kuman *Helicobacter pylori* dan

hasilnya dinyatakan bahwa mencit Balb/c merupakan hewan model yang sempurna untuk mempelajari keganasan yang disebabkan oleh *Helicobacter pylori*.

Pada pemeriksaan serologik dan endokropi bahwa infeksi *Helicobacter pylori* juga terjadi pada anak, dispesiasi merupakan keluhan yang sering dijumpai seperti nyeri epigastrium, kembung, mual dan bahkan kadang-kadang malena. Sebagian besar mereka menderita gastritis antral dan pada beberapa anak didapatkan ulkus deodeni. Dari beberapa penelitian didapatkan keluhan yang paling sering adalah nyeri epigastrium, didapatkan sampai (38-78%) dari anak dengan *Helicobacter pylori* positif. Mahony dan Wood (1992) mengatakan bahwa nyeri tekan epigastrium didapatkan 80% kasus dan beberapa kasus didapatkan gejala muntah-muntah, nyeri preumbilikus, nyeri post prandial, nyeri malam hari dan nafas berbau.

2.6 GALUR *HELICOBACTER PYLORI CAG A+*

Helicobacter pylori adalah bakteri aerofilik gram negatif, berbentuk spiral yang tinggal dalam lambung manusia dan tikus. Bakteri ini berada dilapisan mukus epitel lambung secara Makroskopik, infeksi bakteri ini tidak menimbulkan perubahan yang nyata pada mukosa lambung, tetapi secara mikroskopik kolonisasi bakteri memperlihatkan adanya infiltrasi sel-sel radang. Reaksi radang ini berperan besar terhadap terjadinya ulkus peptikum dan kanker lambung (Kusters, 1999). Bakteri ini menginfeksi sekitar 50% penduduk di negara barat. *Helicobacter pylori* dikenal sebagai penyebab utama gastritis kronis dan berperan pada patogenesis ulkus vertikululi dan ulkus deodeni (NIH,1994).

Bukti ini menunjukkan bahwa gastritis timbul setelah manusia atau hewan percobaan (tikus atau mencit) menelan bakteri ini. Tetapi anti biotika yang menekan kolonisasi tersebut ternyata menormalkan kembali gambaran histologi mukosa lambung. Akan tetapi, jika terjadi relaps, maka kerusakan mukosa lambung timbul kembali (Raumn, 1998). Disamping gambaran gastritis pada mukosa lambung juga terdapat respon imun hemoral tertentu akibat infeksi *Helicobacter pylori* yang virulen Cag A(+). Hal tersebut dapat berlangsung selama bertahun-tahun. (Drummi, 1990, blasser, 1998).

Galur *Helicobacter pylori* yang didapatkan dari biopsi lambung manusia dapat digolongkan menjadi dua tipe yaitu tipe I dan II, berdasarkan perbedaan genotip dan fenotip. Galur *Helicobacter pylori* tipe II menghasilkan urease, berflagela dan memiliki sejumlah adhesin, dan *heart shock protein (HSP)*. Sedangkan tipe I, disamping sifat-sifatnya diatas juga menghasilkan protein yang amat immunogenik yaitu (Cag A) serta sitotoksin (vac A). Sitotoksin ini berperan dalam pembentukan vakuola di sel epitel (Ghiara, 1995).

- Cag A adalah antigen *Helicobacter pylori* dengan berat molekul 120-128 kD. Antigen ini meningkatkan virulensi dan sitoksitas bakteri. Riset terakhir menunjukkan adanya keterkaitan yang jelas antara *Helicobacter pylori* galur Cag A (+) dan penyakit gastro-deodenal berat, termasuk ulkes ventrikulum dan kanker lambung (Blaser, 1998). Jadi status Cag A merupakan petanda tak langsung dari ekspresi sitoksin *Helicobacter pylori*, yang disandi oleh gen tertentu. Ulkus peptikulum ternyata lebih kuat hubungannya dengan ekspresi Cag A dibandingkan dengan sitoksin lain (Weel, 1996)

Kolonisasi *Helicobacter pylori* Cag A selalu menyebabkan reaksi radang dengan peningkatan sel-sel monokuler, seperti limfosit, monosit dan sel plasma di lamina propria. Sedangkan netrofil dan sebagian eosinofil terdapat di lamina propria dan epitel. Arsitektur kelenjar epitel biasanya tampak abnormal dan lapisan mukus menipis, sehingga tampak gambaran kerusakan jaringan (*tissue injury*) (Blaser, 1998).

Mekanisme kerusakan jaringan ini sebenarnya belum jelas benar. *Helicobacter pylori* tampaknya tidak menginvasi jaringan sehingga lesi jaringan hanya menggambarkan respon terhadap produk bakteri, antara lain amonia. Amonia hasil produk enzim amat toksik terhadap sel mononuklear (fagosit) meningkatkan produksi tumor nekrosis faktor α (TNF- α), interleukin- α (IL- α) dan superoksit (O_2^0) (Mei 1991) biopsi lambung yang terinfeksi *Helicobacter pylori* menunjukkan tingginya konsentrasi TNF- α dan IL- α .

2.7 STRUKTUR DAN FUNGSI ENDOTEL

Prinsip dasar dari fungsi pembuluh darah adalah menjamin pertukaran molekul antara darah dan jaringan atau organ secara berkesinambungan. Fungsi ini terutama diperankan oleh endotelium (endotel dan subendotel). Endotel berfungsi sebagai barrier selektif yang tidak hanya berfungsi dalam mengatur transfer zat dengan berat molekul yang bervariasi, tetapi juga dalam mensintesis, mengekspresikan dan mengekskresi zat yang diperlukan untuk keseimbangan dan kesinambungan proses tersebut. (Jacques Caen, 1987)

Sel-sel endotel merupakan lapisan satu-lapis yang menutupi semua permukaan dalam pembuluh darah, berbentuk poligonal, memanjang dan berorientasi secara paralel searah dengan aliran darah. Sel-sel memiliki kontak yang erat satu dengan yang lain permukaan sel dilapisi oleh lapisan glikokalis dan membentuk vesikula-vesikula yang berhubungan dengan intrasel. Dengan adanya vesikula-vesikula ini, transport zat-zat metabolik dari darah ke dalam sel ataupun secara komplisit melewati sel ke arah jaringan dapat terjadi.

Karakteristik morfologi utama endotel adalah Weibel-Palate Body. Adanya bentukan ini sering digunakan untuk melakukan identifikasi spesifik endotel. Bentukan ini berukuran 3 μm dengan lebar 0,1 μm dan tebal 1,5 mm berbentuk tabung dan berfungsi sebagai tempat penyimpanan faktor von-Willebrand (v W-F). Karakteristik endotel dapat juga dilakukan dengan identifikasi terhadap adanya filamen antara (*intermediet*) vimentin.

Sel endotel terpolarisasi pada dua sisi, sisi luminal yang mempunyai kontak dengan darah yang bersirkulasi dan sisi sub endotel. Polarisasi bersifat fungsional karena zat-zat yang menyusun matrik ekstra-seluler pada lamina basal dihasilkan oleh sisi endotel. Endotel selalu tersusun oleh sel endotel selapis yang tidak pernah didapatkan dalam kondisi banyak lapisan karena adanya *contact inhibition* yang menghambat terjadinya proliferasi endotel secara berlebihan. Dengan ukuran $<2\text{mm}$, sedangkan zat dengan ukuran $>2\text{mm}$ melewati endotel dengan sistem pori-pori yang merupakan hasil fusi dari vesikula-vesikula endositosis. Fusi ini dapat membentuk kanal lintas endotel

dengan diameter bervariasi dan berfungsi sebagai filter selektif terutama bagi molekul – molekul yang memiliki ukuran $>9\text{nm}$. Endotel dapat berfungsi dengan stabil pada intraluminal pembuluh darah karena interaksi antara endotel dan sub endotel yang tersusun oleh matrik yang terdiri dari: kolagen elastis, fibronektin, laminin, glikosaminoglikan, trombosporin dan faktor Willebran

2.8 *HELICOBACTER PYLORI* DAN PENYAKIT JANTUNG KORONER

Beberapa peneliti menatakan bahwa infeksi bakteri dan virus berperan pada aterosklerosis (Lorber, 1996; Kusters, 1999). Walaupun hal ini belum diterima secara luas, tetapi terdapat bukti bahwa yang menyokong pendapat tersebut. Di Amerika ada infeksi bahwa tinggi-rendahnya kejadian penyakit Jantung koroner (PJK) dari tahun 1940-1970-an bersama dengan epidemi penyakit infeksi. Menariknya, puncak insident PJK terjadi bersama dengan puncak insident ulkus deodenum (Bleser, 1998). Hal ini memberikan kesan bahwa baik *Helicobacter pylori* atau faktor resiko lainnya berperan pada terjadinya PJK.

Helicobacter pylori juga diduga menyebabkan resiko terjadinya PJK dan Infark Miokard (MI), mula-mula dilaporkan oleh Mendell et al., (1994). Dia melaporkan bahwa penderita PJK menunjukkan prevalensi *Helicobacter pylori* lebih tinggi di bandingkan dengan kontrol (59% vs 39%) dengan old ratio 2,28 (chi-square 7,35; $p = 0,07$). Menariknya, setelah faktor umur, status sosial ekonomi dan faktor resiko PJK lainnya diperhitungkan, old ration masih tetap sama (2,15, $p=0,03$). Dia menyimpulkan bahwa

infeksi *Helicobacter pylori* mungkin berperan sebagai faktor risiko timbulnya PJK dikemudian hari (Mende, 1994)

Sejak laporan Mendel tersebut, lebih dari 20 riset tentang topik tersebut dipublikasikan, antara lain Danesh dan Peto (1998), melakukan meta-analisis pada 18 riset melibatkan lebih dari 10000 subyek, ternyata tak didapatkan hubungan bermakna antara seropositif *Helicobacter pylori* dan vektor risiko penyakit vaskuler (Danesh, 1998). Tetapi dia juga mengakui bahwa meta analisis tidak bisa sepenuhnya tepat, karena terdapat perbedaan yang besar antara berbagai rancangan riset dan derajat perhitungan faktor parancu (Danesh, 1997).

Kesimpulan Danesh ternyata sejalan dengan hasil ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) study (1998). Riset yang melibatkan 15.792 orang normal di Amerika Serikat berusia 45-64 tahun. Prevelensi *Helicobacter pylori* seropositif sama dengan status kontrol (15%; $p=0,95$). *Adjusted hazard ratio* sebesar 0,97 (interval keyakinan = i.k. 95% ; 0,52-1,78). Tetapi peneliti mendapatkan hubungan yang bermakna antara *Helicobacter pylori* dengan kadar Hemosintesis, dan fibrinogen serum (Folsom, 1998)

Pasceri (1998) sebaliknya mendapatkan hubungan yang cukup kuat dengan prevelensi *Helicobacter pylori* Cag A+ lebih tinggi (43% vs 17%) dan odd rasion 3,8 (i.k 95%; 1,6-9,1; $p<0,001$). Asosiasi ini tampaknya lebih disebabkan oleh rangsangan adang yang parasiten oleh antigen yang amat imoginetik. (Pasceri, 1998)

Hasil-hasil riset tersebut sebenarnya dapat mengaburkan dan mengurangi asosiasi antara faktor risiko dan efek, karena pertama semua riset tersebut tidak mencari hubungan antara *Helicobacter pylori* dengan osteoklerosis, padahal diduga bahwa kuatnya virulensi ini sebenarnya berperan terhadap mekanisme kerusakan jaringan (*tissue injury*). Dan kedua, riset tersebut diatas kebanyakan menggunakan rancangan *nested case control* yang menyimpan serum penderita dalam jangka waktu yang lama (5-10 tahun), sehingga mengandung masalah dalam penyimpanan serum, yaitu serum mungkin mengalami kerusakan dan pengambilan serum tidak menggambarkan masalah yang sebenarnya (*regression dilution bias*) (Tambunan 1995).

9 DUGAAN MEKANISME RADANG DAN ATEROSKLEROSIS

Proses awal aterosklerosis berupa difusi endotel (DE). Penyebab DE ini beragam, antara lain : Tingginya kadar ox-LDL, spesies oksigen reaktif karena asap rokok, hipertensi, diabetes militus, perubahan genetic, hipermesotenemia, infeksi mikroorganisme atau kombinasi factor tersebut.

DE meningkatkan permeabilitas dan adhesi endotel terhadap leukosit. Molekul spesifik (adhesion molecule = AM), terbentuk pada permukaan endotel yang bertanggung jawab pada perlekatan, migrasi dan akumulasi leukosit. Macam-macam AM antara lain : selectins, intercellular adhesion molecules (ICAM) dan vascular cell adhesion molecules (VCAM), molekul ini juga bekerja sama dengan kemoatrakan (MCP-1), dan osteopontin (ross 1999).

Difungsi endotel (DE) bersifat prokoagulan, dan memproduksi molekul vasoaktif, sitokin dan factor pertumbuhan (FP). Jika respon radang ini tidak bias menetralkan atau menghilangkan agen (factor resiko) yang merangsang endotel, maka proses tersebut berlangsung terus menerus. Kemudian sel otot polos terangsang untuk bermigrasi dari intima ke tunika intim, serta menyatu dengan daerah radang membentuk intimal lesion. Jika proses ini berlanjut, lesi menebal dan terjadi proses remodeling. Reaksi radang ini melibatkan sel leukosit, berupa monositmakroflag dan limosit-T pada setiap tahapan aterosklerosis (Ross 1999)

Karena reaksi radang terus berlanjut, maka makroflag dan limfosit-T tambah banyak dan berkembang dalam lesi. Aktivitas sel tersebut menyebabkan pelepasan enzim, sitosin dan factor pertumbuhan (FP), akhirnya terjadi nekrosis fokal. Makroflag memproduksi sitokin (TNF α , IL-1, transforming growth- β), enzim proteolitik (matrix metalloproteinase), dan GF (platelet derived growth factor= PDGF) jadi siklus akumulasi sel leukosit, migrasi dan proliferasi sel otot polos, pembentukan jaringan fibrous cap membentuklah complicated advanced lesion (Ross 1999)

Jadi mekanisme terjadi aterosklerosis pada infeksi *Helicobacter pylori* ini, diduga melalui dua mekanisme dasar ialah: