

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Infeksi *Helicobacter pylori*

Helicobacter pylori merupakan salah satu penyebab infeksi yang umum terjadi pada manusia dan berhubungan dengan beberapa penyakit penting pada saluran cerna seperti gastritis kronis, ulkus peptikum dan kanker lambung. Infeksi *H. pylori* berkaitan erat dengan kondisi sosial ekonomi sehingga prevalensi infeksi ini lebih tinggi di negara-negara berkembang dibanding negara-negara maju (Chey *et al.*, 2007).

2.1.1 Karakteristik mikrobiologis

Helicobacter pylori merupakan bakteri gram negatif berbentuk S atau melengkung. Organisme ini memiliki 2-6 flagela yang membantu mobilisasinya untuk menyesuaikan dengan kontraksi lambung yang ritmis dan berpenetrasi ke mukosa lambung. Ukuran panjangnya 2,4-4 μm dan lebar 0,5-1 μm . *Reservoir* utamanya adalah lambung manusia, khususnya di daerah antrum. Bersifat mikroaerofilik, tumbuh baik dalam suasana lingkungan yang mengandung O₂ 5%, CO₂ 5 – 10% pada temperatur 37°C (Brown, 2000).

Penelitian epidemiologi menunjukkan bahwa kehidupan *H. pylori* di luar tubuh manusia tergantung pada suhu lingkungan. Pada suhu 4° C, *H. pylori* masih dapat hidup dan dikultur dalam 20-25 hari, sedangkan pada suhu 15°C selama 10–15 hari dan pada 24°C hanya selama 6–10 jam. Hal ini menunjukkan bahwa *H.*

pylori mampu bertahan dengan lebih baik pada lingkungan dengan temperatur yang lebih rendah (Azevedo *et al.*, 2007).

Helicobacter pylori menghasilkan beberapa enzim seperti urease yang memungkinkan organisme tersebut untuk bertahan pada suasana asam di lambung dengan menciptakan suasana basa, protease yang diperkirakan merusak lapisan mukus, esterase, fosfolipase A dan C, serta fosfatase. *H. pylori* menghasilkan faktor virulensi seperti *vacuolating cytotoxin* (*vacA*) serta substansi lain seperti *platelet activating factor* dan *chemotactic substance* (Brown, 2000).



Gambar 2.1. Bakteri *H. pylori* (McColl, 2010)

2.1.2 Epidemiologi

Sekitar 30-50% populasi di seluruh dunia terinfeksi oleh *H. pylori*. Prevalensi infeksi *H. pylori* bervariasi di berbagai negara, di Eropa prevalensinya antara 7-33% (Ford *et al.*, 2010), sedangkan di negara-negara berkembang sekitar 80% (Robinson, 2007). Studi seroepidemiologi di Indonesia menunjukkan prevalensi 36-46,1% (Rani dan Fauzi, 2009). Penelitian pada pasien dispepsia yang dilakukan di RSUP Sanglah Denpasar menemukan angka kejadian infeksi *H.*

pylori sebesar 69,3% (Primadharsini, 2013). Penduduk yang berisiko tinggi mengalami infeksi *H. pylori* antara lain orang tua/lanjut usia, kondisi ekonomi kurang mampu, penduduk migran dari daerah dengan prevalensi *H. pylori* yang tinggi, tinggal di rumah penampungan dan wilayah pedesaan (Fock *et al.*, 2009).

Dari data epidemiologis infeksi *H. pylori* tersebut di atas, hanya sekitar 10-20% yang akan menjadi penyakit gastroduodenal (Rani dan Fauzi, 2009). Data epidemiologis dari berbagai belahan dunia menunjukkan adanya perbedaan geografis dan juga korelasi yang tidak sesuai antara prevalensi infeksi dengan prevalensi spektrum klinis seperti tukak peptik dimana infeksi *H. pylori* berdasarkan studi seroepidemiologi cukup tinggi di Afrika dan Asia Selatan, tetapi sebaliknya prevalensi berbagai kelainan klinis seperti tukak peptik maupun kanker lambung sangat rendah. Hal ini dikenal dengan *Asian enigmas* atau *African enigmas* (Malaty, 2007). Dalam hal ini selain faktor *H. pylori* itu sendiri, perlu dipertimbangkan peran faktor pejamu termasuk faktor genetik maupun faktor lingkungan yang selain mempengaruhi kuman *H. pylori* tampaknya juga dapat mempengaruhi fisiologi maupun imunologi pejamu (Khalifa *et al.*, 2010; Yamaoka, 2012).

2.1.3 Patofisiologi infeksi *H. pylori*

Kombinasi yang kompleks antara faktor bakteri, pejamu dan lingkungan mempengaruhi kerentanan dan keparahan penyakit pada seorang individu terhadap infeksi *H. pylori* (Delahay dan Rugge, 2012). Mukosa lambung terlindungi sangat baik dari infeksi bakteri, namun *H. pylori* memiliki kemampuan adaptasi yang sangat baik terhadap lingkungan ekologi lambung dengan

serangkaian langkah unik masuk ke dalam mukus, berenang dan orientasi spasial di dalam mukus, melekat pada sel epitel lambung, menghindari dari respon imun, dan sebagai akibatnya terjadi kolonisasi dan transmisi persisten (Rani dan Fauzi, 2009).

Setelah masuk ke dalam lambung, *H. pylori* menghindari pertahanan penjamu, sistem imunitas dan mukosa gaster dengan berbagai faktor virulensi yang dimilikinya, meliputi aktivitas urease, motilitas dengan menggunakan flagela, adhesin, dan sebagainya (Tabel 2.1). Setelah merusak tautan sel epitel, *H. pylori* dapat melewati dinding lambung dengan menghadapi respon imun secara langsung yaitu neutrofil, limfosit, sel mast dan sel dendritik. Respon imun *innate* terutama diperantarai *Tolllike receptors* (TLR) dan *nucleotide-binding oligomerization domain* (Nod)-*like receptors* yang mengaktifasi faktor transkripsi seperti *nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells* (NF- κ B), *activator protein 1* (AP-1), *cyclic adenosine monophosphate* (cAMP) *response element-binding protein 1* (CREB-1), dan memicu produksi sitokin inflamasi seperti IL -8, IL-12, IL-6, IL-1 β , IL-18, *tumor-necrosis factor- α* (TNF- α), dan IL-10. Interleukin-1 β dan TNF- α , yang dihasilkan di mukosa lambung merupakan penghambat sekresi asam lambung yang poten (Papamichael dan Mantzaris, 2012).

Kolonisasi *H. pylori* bukanlah penyakit, namun merupakan suatu kondisi yang meningkatkan kejadian penyakit pada saluran cerna atas. Interaksi faktor penjamu, lingkungan dan *H. pylori* akan menyebabkan munculnya manifestasi klinis. *H. pylori* dan asam lambung merupakan dua hal yang menjadi dasar

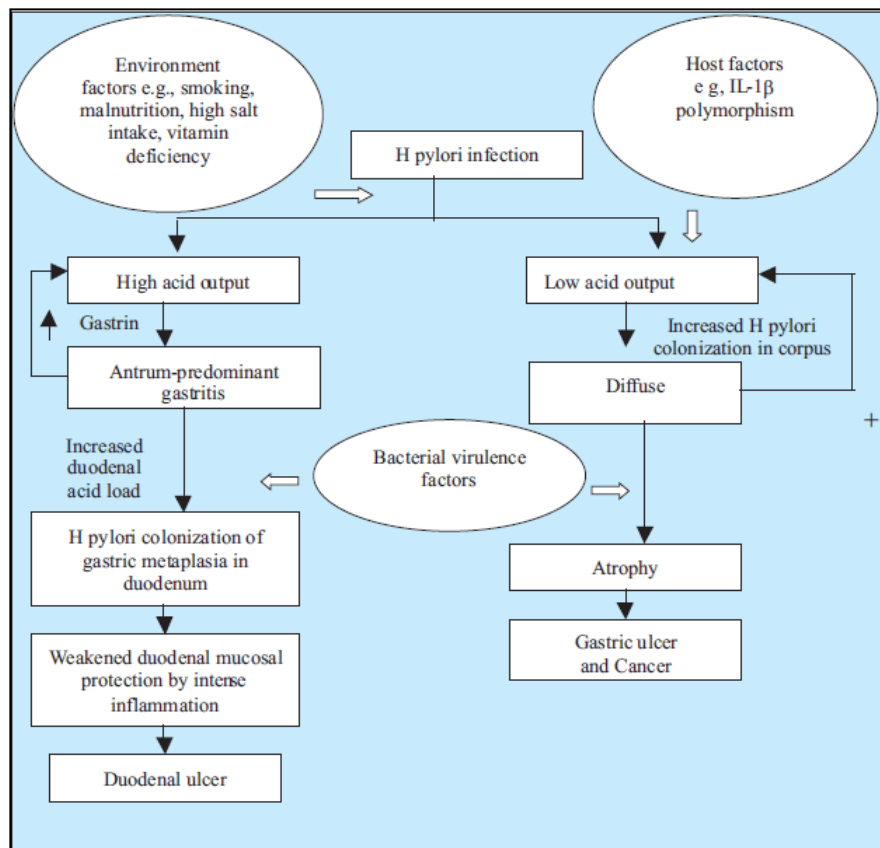
manifestasi klinis infeksi *H. pylori*. Variasi antara respon imun penjamu dan adanya infeksi kronik *H. pylori* secara langsung berpengaruh terhadap munculnya penyakit lambung yang terkait *H. pylori* dan produksi asam lambung serta menentukan kepadatan dan lokasi koloni *H. pylori* (Kusters *et al.*, 2006). Infeksi *H. pylori* saat bayi diperkirakan merupakan penyebab pangastritis (sekresi asam lambung yang rendah), sedangkan infeksi pada masa anak-anak merupakan faktor penyebab gastritis antrum (sekresi asam lambung yang berlebihan) (Poddar dan Thapa, 2000).

Tabel 2.1. Faktor virulensi *H. pylori* (Papamichael dan Mantzaris, 2012)

Faktor	Fungsi	Penyakit
CagA	Masuk ke dalam sel epitel lambung melalui sistem sekresi tipe IV, fosforilasi dan perlekatan ke <i>Src homology 2</i> , produksi IL-8 dan glikan	Meningkatkan risiko ulkus peptikum dan kanker lambung
VacA	Depolarisasi membran, induksi apoptosis, penghambat aktivasi limfosit T, mengganggu aktivitas endosomal dan lisosomal	Meningkatkan risiko ulkus peptikum dan kanker lambung
LPS	Stimulasi pelepasan sitokin (limfotoksin A, cytosine-cytosine ligand 19 dan 21)	
BabA (HopS)	Perlekatan dengan sel epitel lambung	Meningkatkan risiko ulkus peptikum dan kanker lambung (adenokarsinoma)
SabA & B (HopP)	Perlekatan dengan sel epitel lambung, aktivasi neutrofil	Meningkatkan risiko kanker lambung, metaplasia intestinal, atrofi korpus
HspA & B	Perlekatan dengan sel epitel lambung	Meningkatkan risiko MALT limfoma
AlpA & B	Perlekatan dengan sel epitel lambung dan produksi sitokin	
OipA (HopH)	Perlekatan dengan sel epitel lambung dan meningkatkan ekspresi IL-8	Meningkatkan risiko ulkus duodenum dan kanker lambung
IceA	Menghambat endonuklease	Meningkatkan risiko ulkus peptikum
DupA	Meningkatkan produksi IL-8	Meningkatkan risiko ulkus duodenum, menurunkan risiko kanker
NapA	Rekrutmen netrofil, produksi spesies oksigen reaktif, meningkatkan ekspresi IL-12, IL-23, TNF- α , IFN- γ	

Faktor lingkungan seperti merokok, malnutrisi, asupan garam yang tinggi, defisiensi vitamin dan faktor penjamu menyebabkan peradangan dan penurunan sekresi asam lambung dan menjadi faktor risiko kolonisasi *H. pylori* di korpus. Hal ini menyebabkan terjadinya atrofi gaster, ulkus gaster dan kanker (Chan dan Leung, 2002). Pada pasien dengan sekresi asam lambung yang tinggi, yang dipengaruhi oleh faktor genetik, nutrisi dan faktor lain, gastritis umumnya predominan di antrum. Tingginya asam lambung di duodenum menyebabkan metaplasia bulbus duodenum dan *H. pylori* yang berkolonisasi di daerah ini akan menyebabkan duodenitis dan ulkus duodenum (Das dan Paul, 2007). Perubahan pertumbuhan sel epitel dan peningkatan apoptosis memainkan peranan penting dalam manifestasi penyakit, dan kegagalan proses adaptasi mukosa, ulserasi dan proses perbaikan sel yang abnormal akan menjadi dasar penyebab kanker akibat infeksi *H. pylori* (Tanih *et al.*, 2010).

Penelitian seroepidemiologis menunjukkan infeksi *H. pylori* meningkatkan risiko kejadian *mucosa-associated lymphoid tissue* (MALT) limfoma gaster sebesar 6 kali lipat. Jika infeksi tidak diterapi, suatu limfoma sel B pada daerah marginal gaster (*low-grade gastric MALT lymphomas*) dapat berkembang menjadi limfoma *large B-cell* yang difus (*high-grade MALT lymphomas*) yang refrakter terhadap terapi (Versalovic, 2003).



Gambar 2.2. Interaksi antara faktor penjamu, lingkungan dan *H pylori* pada kejadian ulkus duodenum, ulkus gaster dan kanker gaster (Das dan Paul, 2007)

2.1.4 Infeksi *H. pylori* dan kelainan di luar lambung

Berbagai penelitian membuktikan bahwa infeksi *H. pylori* tidak hanya menjadi faktor risiko bagi kelainan-kelainan lokal di lambung, namun juga dihubungkan dengan berbagai kelainan sistemik (ekstragaster). Infeksi *H. pylori* dihubungkan dengan kelainan pada berbagai sistem organ, antara lain pada sistem kardiovaskular (penyakit jantung aterosklerotik, penyakit pembuluh darah serebral), sistem saraf pusat (parkinson, migren, Alzheimer), hematologi (*immune thrombocytopenic purpura*, anemia defisiensi besi dan vitamin B12), autoimun (fenomena Reynaud dan sindrom Sjogren), kulit (urtikaria kronik, angioedema,

alopesia areata), mulut (ulkus mulut, halitosis), sistem traktus urinarius (uretritis), mata (kelainan sirkulasi pada pembuluh darah mata, *central serous chorioretinopathy*, *ocular adnexal MALT lymphoma*, glukoma), hiperemesis gravidarum, sarkopenia dan sebagainya (Fiorini, *et al.*, 2013; Figura *et al.*, 2014; Kuo *et al.*, 2014; Sacca *et al.*, 2014).

Selain pada sistem organ di atas, infeksi *H. pylori* juga dihubungkan dengan perubahan pada sistem endokrin khususnya perubahan kadar hormonal di dalam tubuh. Infeksi *H. pylori* berpengaruh pada kadar beberapa hormon saluran cerna, antara lain menyebabkan penurunan kadar somatostatin, hipergastrinemia, perubahan kadar leptin, ghrelin, IGF-1, insulin, glicentin, dan kolesistokinin (Isomoto *et al.*, 2005). Selain itu, beberapa kelainan hormon di luar saluran cerna juga dihubungkan dengan infeksi *H. pylori*, antara lain menyebabkan penurunan kadar estrogen, hiperparatiroid, dan dikaitkan dengan penyakit tiroid autoimun (Papamichael *et al.*, 2009; Aboud, 2011).

2.1.5 Diagnosis infeksi *H. pylori*

Pemeriksaan *H. pylori* diindikasikan pada beberapa kelainan, diantaranya: pasien dengan ulkus peptikum, *uninvestigated dyspepsia* pada pasien berusia < 45 tahun tanpa tanda alarm, *MALT lymphoma* gaster derajat rendah, bukti adanya karsinoma lambung, dan keluarga dengan riwayat kanker lambung. Sedangkan pemeriksaan *H. pylori* belum direkomendasikan (tidak konklusif) pada beberapa keadaan, seperti: dispepsia nonulkus, dispepsia karena obat antiinflamasi nonsteroid (OAINS), penyakit refluks gastroesofageal, populasi dengan risiko tinggi (seperti Cina dan Jepang), anemia defisiensi besi yang tidak diketahui

penyebabnya, dan *idiopathic thrombocytopenic purpura* (ITP) (Stenstrom *et al.*, 2008). Strategi *test-and-treat* direkomendasikan pada pasien dengan *undifferentiated dyspepsia*. Melalui pendekatan ini pasien menjalani tes noninvasif untuk infeksi *H. pylori* dan bila hasilnya positif, pasien diberikan terapi eradikasi (Ables *et al.*, 2007).

Diagnosis infeksi *H. pylori* bisa melalui metode endoskopik dan nonendoskopik. Metode yang digunakan bisa secara langsung atau secara tidak langsung (Tabel 2.2) (Chey *et al.*, 2007; Hunt *et al.*, 2010).

Pemeriksaan invasif dengan metode endoskopis untuk membantu menegakkan diagnosis infeksi *H. pylori* dapat dilakukan dengan 4 cara yakni melalui pemeriksaan histologi, kultur, *rapid urease test*, dan *polymerase chain reaction* (PCR) (Chey *et al.*, 2007). Spesimen bahan biopsi dianjurkan untuk diambil pada 5 tempat yakni 2 dari bagian antrum, 2 dari korpus, dan 1 dari insisura angularis untuk mendapat hasil penilaian yang optimal (Kim *et al.*, 2009).

Pemeriksaan histologi dilakukan dengan pengecatan khusus pada jaringan biopsi, sensitivitas dan spesifisitas lebih dari 95%. Metode *rapid urease test* dilakukan dengan menempatkan bahan biopsi pada larutan urea atau gel dengan indikator pH, dimaksudkan untuk menemukan adanya urease bakteri, sensitivitasnya 96% dan spesifisitasnya 98%. Kultur bertujuan untuk membiakkan *H. pylori*; sensitivitasnya 90% dan spesifisitas 100%. Metode PCR belum terstandarisasi dan masih dalam taraf eksperimental (Chey *et al.*, 2007; Hunt *et al.*, 2010; Elseweidy, 2013).

Tabel 2.2. Pemeriksaan untuk membantu penegakan diagnosis infeksi *H. pylori*
(Chey *et al.*, 2007)

Pemeriksaan Endoskopis		Keuntungan	Kerugian
1	Histologi	Sensitivitas dan spesifisitas yang baik	Mahal dan memerlukan infrastruktur dan personil yang terlatih
2	<i>Rapid urease test</i>	Murah dan hasil yang cepat. Sensitivitas dan spesifisitas yang baik	Sensitivitas menurun secara bermakna pada pasien yang telah mendapat terapi
3	Kultur	Spesifisitas yang baik. Membantu menentukan antibiotik yang tepat	Mahal, sulit dilakukan, tidak tersedia secara luas, sensitivitas terbatas
4	<i>Polymerase chain reaction</i> (PCR)	Sensitivitas dan spesifisitas yang baik. Membantu menentukan antibiotik yang tepat	Metodologi tidak terstandarisasi dan tidak tersedia luas
Pemeriksaan Non-endoskopis		Keuntungan	Kerugian
1	Tes antibodi (kuantitatif dan kualitatif)	Murah, tersedia luas, <i>negative predictive value</i> (NPV) yang baik	<i>Positive predictive value</i> (PPV) tergantung pada prevalensi <i>H. pylori</i> . Tidak direkomendasikan setelah terapi eradikasi
2	<i>Urea breath test</i> /UBT (13C dan 14C)	Menunjukkan infeksi aktif. NPV dan PPV yang baik, tidak tergantung prevalensi <i>H. pylori</i> . Bermanfaat sebelum dan setelah terapi eradikasi.	Ketersediaannya tidak selalu ada
3	<i>Fecal/stool antigen test</i> (SAT)	Menunjukkan infeksi aktif. NPV dan PPV yang baik, tidak tergantung prevalensi <i>H. pylori</i> . Bermanfaat sebelum dan setelah terapi eradikasi.	Tes poliklonal lebih baik pada seting post-terapi dibanding UBT. Tes monoklonal baik untuk sebelum dan setelah terapi. Pemeriksaan kurang nyaman karena harus memeriksa kotoran

Pemeriksaan noninvasif terdiri dari tes serologi/antibodi (kuantitatif dan kualitatif), *urea breath test* (UBT), dan *stool antigen test* (SAT). Pemeriksaan

serologi dengan memeriksa IgG *H. pylori* spesifik, memiliki sensitivitas 85-92% dan spesifisitas 79-83%. Pada UBT, prinsipnya memeriksa aktivitas urease *H. pylori* dan dibantu dengan radioisotop ¹³C atau ¹⁴C, sensitivitasnya 95% dan spesifisitasnya 96%. SAT memeriksa antigen *H. pylori* pada kotoran, sensitivitasnya 95% dan spesifisitasnya 94% (Hunt *et al.*, 2010; Yaxley dan Chakravarty, 2014).

2.1.6 Penatalaksanaan infeksi *H. pylori*

Berbagai regimen terapi telah dikembangkan dalam penatalaksanaan *H. pylori*. Terapi lini pertama harus memiliki efikasi lebih dari 90% untuk menghindari kebutuhan terhadap terapi tambahan dan menyebabkan resistensi antimikroba sekunder. Terapi lini pertama juga harus didasarkan pada regimen empiris yang paling sesuai dengan situasi geografis setempat dan mempertimbangkan prevalensi resistensi antimikroba di daerah tersebut (Federico *et al.*, 2014).

Tata laksana primer infeksi *H. pylori* yang direkomendasikan adalah *triple therapy* yang terdiri dari penghambat pompa proton (PPI), amoksisilin dan klaritromisin yang diberikan selama 14 hari; PPI atau penghambat reseptor H₂, bismuth, metronidazole dan tetrasiklin selama 10-14 hari (Chey dan Wong, 2007). Metronidazole dapat digunakan untuk menggantikan amoksisilin pada pasien yang alergi terhadap penisilin (Hajiani, 2009).

Bila terjadi kegagalan pengobatan lini pertama maka digunakan lini kedua (*quadruple therapy*). *Quadruple therapy* terdiri dari kombinasi PPI, bismuth subsalisilat, metronidazol dan tetrasiklin. Efektivitas regimen *quadruple therapy*

mencapai 93%, sementara efektivitas regimen *triple therapy* sekitar 77% (Malfertheiner *et al*, 2012).

Bila masih terdapat kegagalan dalam eradikasi *H. pylori* dengan regimen lini kedua, maka terapi sebaiknya didasarkan pada uji resistensi mikroba bila memungkinkan (Malfertheiner *et al*, 2012). Regimen lini ketiga yang dianjurkan yaitu kombinasi levofloksasin, amoksisilin, dan PPI (levofloksasin 2x500 mg/hari, amoksisilin 2x1 g/hari, dan omeprazol 2x20 mg/hari) selama 10 hari. Penggunaan kultur untuk mengetahui resistensi dalam praktik sehari-hari masih kontroversial karena selain prosedurnya rumit, juga memakan waktu dan biaya (Gisbert *et al*, 2006).

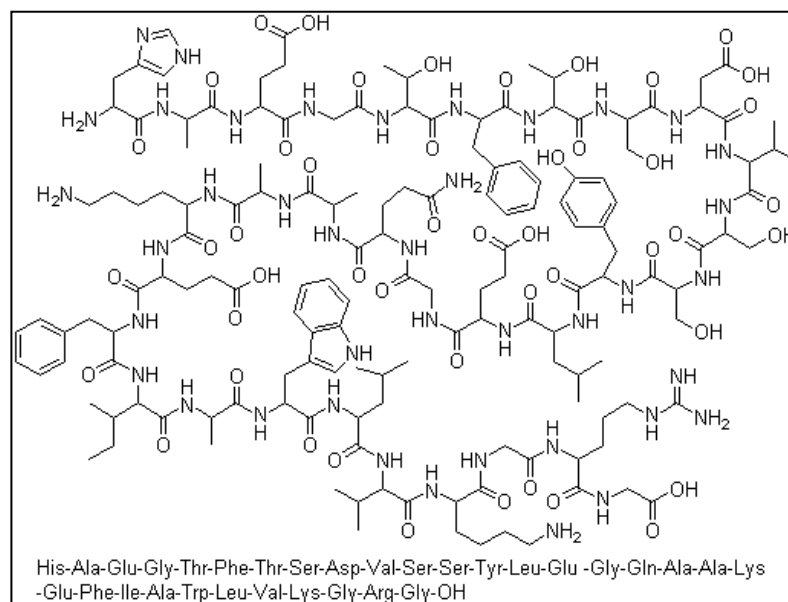
Selain terapi-terapi tersebut di atas, saat ini juga dikembangkan berbagai penelitian terapi alternatif maupun adjuvant untuk *H. pylori*. Beberapa terapi dimaksud antara lain: probiotik, laktoferin, kurkumin, fucoidan, dan sebagainya. (Egan *et al*, 2007; Kim *et al*, 2014). Evaluasi keberhasilan terapi dapat dikerjakan melalui pemeriksaan endoskopi, UBT/HpSA atau histopatologi setelah penghentian obat selama 4 minggu atau lebih. Jika UBT negatif atau PA negatif, terapi dianggap berhasil (Malfertheiner *et al*, 2012).

2.2 Glucagon-Like Peptide 1 (GLP-1)

GLP-1 adalah hormon yang dihasilkan oleh sel L pada usus halus dari produk transkripsi gen proglukagon dan digolongkan sebagai hormon inkretin. GLP-1 mengalami proteolisis terbatas dalam proses sintesisnya. Bentuk aktif dari hormon ini adalah GLP-1-(7-37) dan GLP-1-(7-36)NH₂ (Holst, 2007).

2.2.1 Sintesis, sekresi dan regulasi GLP-1

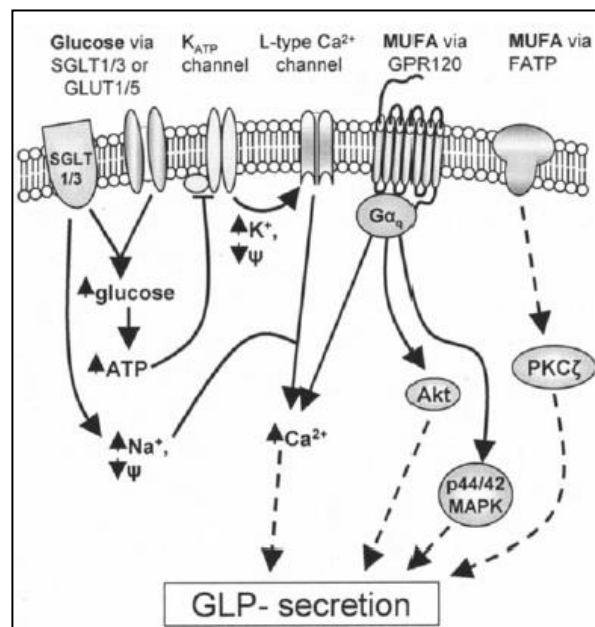
GLP-1 disintesis dan disekresikan oleh sel enteroendokrin L yang ditemukan di usus halus dan usus besar, setelah proses translasional proglukagon oleh *prohormone convertase 1/3* (PC1/3). GLP-1 juga dihasilkan oleh sistem saraf pusat, terutama di batang otak, kemudian ditransportasi ke seluruh otak untuk menimbulkan efek metabolik, kardiovaskular, dan neuroprotektif. Sintesis GLP-1 diinduksi oleh IL-6 (Chambell dan Drucker, 2013). GLP-1 mengalami proteolisis terbatas dalam proses sintesisnya. Bentuk aktif dari hormon ini adalah GLP-1-(7-37) dan GLP-1-(7-36)NH₂ (Lim dan Brubaker, 2006).



Gambar 2.3. Struktur GLP-1 (Donnelly, 2012)

Mekanisme regulasi sekresi GLP-1 dipengaruhi oleh nutrien, neuron dan endokrin (Gagnon *et al.*, 2014). Kadar GLP-1 dalam sirkulasi akan meningkat 2-3 kali sebagai respon terhadap asupan glukosa. Lemak dan karbohidrat dapat menstimulasi sekresi GLP-1 dengan cara kontak langsung dengan mukosa usus

halus (Lim dan Brubaker, 2006). Pencernaan campuran asam amino juga diduga berpengaruh pada sekresi GLP-1 (De Leon *et al.*, 2006). Sekresi GLP-1 berhubungan dengan pengosongan lambung terutama laju pencernaan nutrisi ke dalam usus halus. Makanan cair menyebabkan pelepasan GLP-1 lebih tinggi daripada bahan makanan padat (Tolhurst *et al.*, 2009).

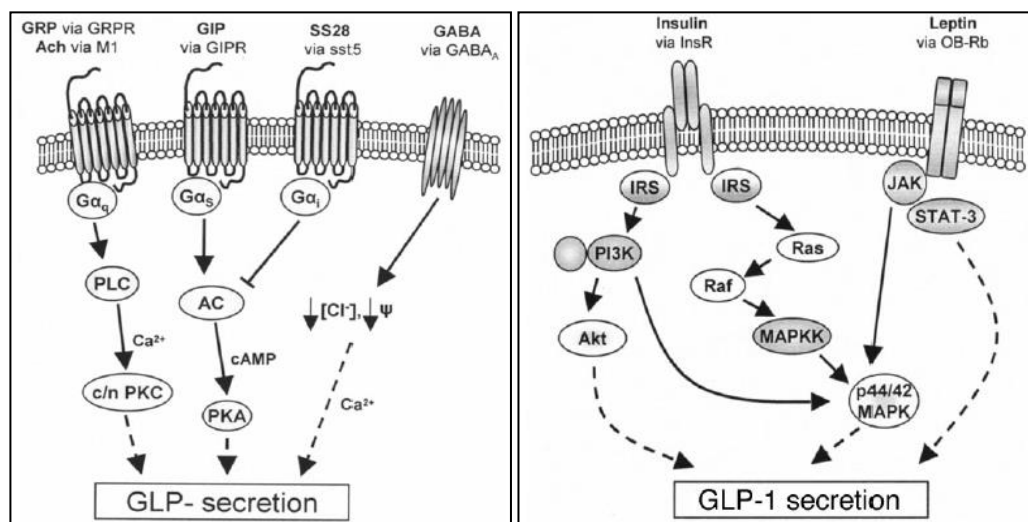


Gambar 2.4. Mekanisme nutrisi dalam regulasi sekresi GLP-1 (Lim dan Brubaker, 2006)

Kadar GLP-1 plasma meningkat dalam 10-15 menit setelah asupan makanan dan mencapai puncaknya dengan kadar 15-50 pmol/L dalam 40 menit. Dalam fase pertama sekresi GLP-1 ini, diduga detektor nutrisi yang terdapat pada saluran cerna atas memainkan peranan dalam mengontrol sekresi GLP 1, yang disebut fenomena *proximal–distal loop* (Tolhurst *et al.*, 2009). Fase sekresi GLP-1 kedua berlangsung 1-3 jam karena adanya interaksi langsung antara bahan

makanan dengan sel L di usus halus. Kadar plasma dari bioaktif GLP-1 berkisar 5-10 pmol/L pada keadaan puasa (De Leon *et al.*, 2006).

Penelitian membuktikan adanya peran nervus vagus serta reseptor muskarinik M1 dan M2 dalam mediasi sinyal nutrien pada duodenum untuk mengontrol sekresi GLP-1 (Reimer *et al.*, 2001; Anini dan Brubaker, 2003). Sinyal endokrin juga memegang peranan dalam sekresi GLP-1. Beberapa hormon seperti leptin, dan ghrelin memiliki pengaruh dalam sekresi GLP 1 (Anini dan Brubaker 2003a; Gagnon *et al.*, 2014). Sekresi GLP-1 juga dipengaruhi oleh aktivasi parakrin di sekitar sel enterosit seperti *glucose-dependent insulinotropic peptide* (GIP) yang dihasilkan oleh duodenum, gastrin dan *gastrin releasing peptide* (GRP), *gama-amino butyric acid* (GABA), agonis muskarinik, dan *bethanechol*. Somatostatin (SS) dan glukagon yang berasal dari pankreas merupakan penghambat sekresi GLP-1 (Lim dan Brubaker, 2006).



Gambar 2.5. Mekanisme hormonal dalam regulasi sekresi GLP-1 (Lim dan Brubaker, 2006)

2.2.2 Metabolisme GLP-1

Hormon GLP-1 yang telah disekresikan segera dieliminasi dari sirkulasi dalam waktu kurang dari lima menit, oleh karenanya waktu paruh GLP-1 di sirkulasi hanya sekitar satu hingga dua menit. Proses eliminasi tersebut terjadi melalui tiga jalur. Jalur pertama melalui proses enzimatik oleh enzim dipeptidil peptidase (DPP) IV yang terdapat di sel endotel lumen usus. Enzim tersebut memotong GLP-1 pada ujung terminal rantai asam amino histidin-alanin, menghasilkan GLP-19-36 amide yang tidak aktif. Jalur kedua berupa ekskresi melalui proses filtrasi glomerulus dan katabolisme di tubulus renalis ginjal. Jalur ketiga adalah ikatannya secara langsung pada reseptor GLP-1 (Lim dan Brubaker, 2006).

2.2.3 Efek biologis GLP-1

GLP-1 memiliki berbagai efek biologis terhadap organ-organ di dalam tubuh, seperti pankreas, hati, jantung, susunan saraf pusat, dan sebagainya (Kim dan Schuppan, 2012). Efek biologis yang dimaksud adalah sebagai berikut.

2.2.3.1 Pankreas

Pada pankreas, GLP-1 merupakan stimulan sekresi insulin yang poten. Hormon ini berperan merangsang ekspresi gen pro-insulin dan sintesis insulin. Mekanisme insulinotropik ini bergantung pada kadar glukosa. Setelah terjadi sekresi insulin, maka kadar glukosa di sirkulasi segera menurun, dengan demikian efek GLP-1 akan hilang dengan sendirinya (Donath dan Burcelin, 2013).

GLP-1 juga menghambat sekresi glukagon. Bila GLP-1 yang disekresikan oleh sel L usus beredar di sirkulasi sistemik dan mencapai reseptornya di

pankreas, maka sekresi glukagon secara langsung akan dihambat melalui suatu mekanisme yang tergantung pada protein kinase A (PKA) dan secara tidak langsung melalui sekresi insulin dan somatostatin. Hambatan sekresi glukagon juga terjadi secara tidak langsung oleh adanya peningkatan kadar insulin setelah makan. Insulin dan glukagon berfungsi secara antagonis artinya bila terjadi sekresi insulin secara otomatis akan terjadi hambatan sekresi glukagon. Akibatnya, kadar glukosa darah turun karena kadar insulin di sirkulasi lebih tinggi daripada glukagon (De Heer *et al.*, 2008; De Marinis *et al.*, 2010).

2.2.3.2 Hati

GLP-1 memiliki efek antiinflamasi yang dapat melindungi hati dari steatosis dan fibrosis (Kim dan Schuppan, 2012).

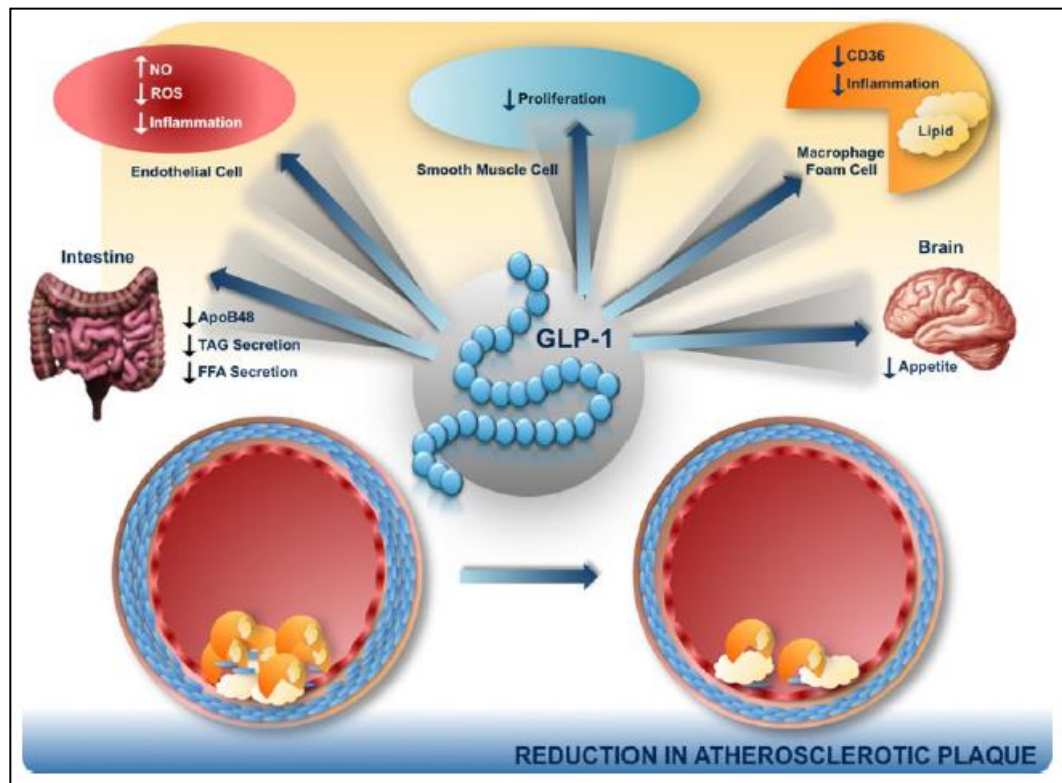
2.2.3.3 Saluran Cerna

GLP-1 memiliki efek menurunkan motilitas saluran cerna yang menyebabkan tingkat kecepatan penyerapan nutrisi dalam saluran cerna semakin lambat (Little *et al.*, 2006).

2.2.3.4 Kardiovaskular

GLP-1 memiliki berbagai efek terhadap sistem kardiovaskular. GLP-1 berperan menghambat proliferasi otot polos, sekresi asam lemak bebas, stres oksidatif dan pembentukan *foam cell* dan sehingga menghambat pembentukan aterosklerosis (Ussher dan Drucker, 2012). GLP-1 juga meningkatkan fungsi endotel karena bersifat vasodilator, meningkatkan ambilan glukosa miokard, meningkatkan pergerakan dinding ventrikel kiri, melindungi cedera pembuluh

darah jantung, menghambat apoptosis otot jantung, dan sebagainya (Saraiva dan Sposito, 2014).



Gambar 2.6. GLP-1 sebagai antiaterosklerosis (Ussher dan Drucker, 2012)

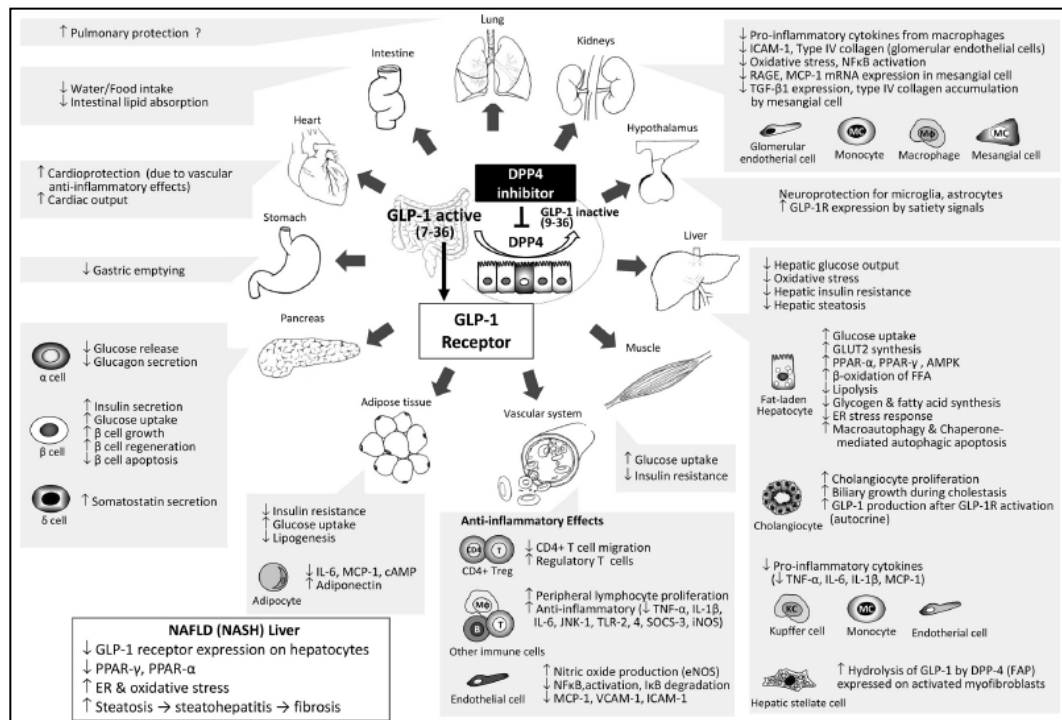
2.2.3.5 Ginjal

GLP-1 memiliki fungsi renoprotektif karena meningkatkan ekskresi natrium, kalsium dan klorida serta menurunkan ekskresi H^+ (Gutzwiller *et al.*, 2004).

2.2.3.6 Efek lain

Berbagai penelitian menunjukkan bahwa GLP-1 memiliki berbagai efek metabolik lain, seperti meningkatkan rasa kenyang, meningkatkan *resting energy expenditure*, menurunkan konsentrasi asam lemak bebas, memiliki efek

neuroproteksi, dan sebagainya (Kim dan Schuppan, 2012; Saraiva dan Sposito, 2014).



Gambar 2.7. Efek biologis GLP-1 (Kim dan Schuppan, 2012)

2.3 Dispepsia

2.3.1 Definisi dan penyebab

Dispepsia merupakan keluhan yang umum ditemui dalam praktik sehari-hari dan telah dikenal sejak lama dengan definisi yang terus berkembang. Dispepsia merupakan rasa tidak nyaman yang berasal dari daerah abdomen bagian atas. Rasa tidak nyaman tersebut dapat berupa salah satu atau beberapa gejala berikut, yaitu: nyeri epigastrium, rasa terbakar di epigastrium, rasa penuh setelah makan, cepat kenyang, rasa kembung pada saluran cerna atas, mual, muntah, dan sendawa. Keluhan ini dapat disebabkan atau didasari oleh berbagai penyakit (tabel

2.3). Dispepsia terbagi atas dua kategori utama, yakni dispepsia organik dan fungsional (Oustamanolakis dan Tack, 2012). Untuk dispepsia fungsional, keluhan tersebut di atas harus berlangsung setidaknya selama tiga bulan terakhir dengan awitan gejala enam bulan sebelum diagnosis ditegakkan (Djojoningrat, 2009; PGI dan KSHPI, 2014).

Tabel 2.3. Penyebab dispepsia (Djojoningrat, 2009)

Kelompok penyakit	Contoh penyakit
Esofagogastroduodenal	Tukak peptik, gastritis kronis, gastritis NSAID, keganasan
Obat-obatan	Anti-inflamasi nonsteroid, teofilin, digitalis, antibiotik
Hepatobilier	Hepatitis, kolesistitis, kolelitiasis, keganasan, disfungsi sfingter Oddi
Pankreas	Pankreatitis, keganasan
Penyakit sistemik lain	Diabetes melitus, penyakit tiroid, gagal ginjal, kehamilan, penyakit jantung koroner/iskemik
Gangguan fungsional	Dispepsia fungsional, <i>irritable bowel syndrome</i>

2.3.2 Epidemiologi

Diperkirakan bahwa hampir 30% kasus pada praktik umum dan 60% pada praktik gastroenterolog merupakan kasus dispepsia. Berdasarkan penelitian pada populasi umum, sebanyak 15-30% orang dewasa pernah mengalami dispepsia. Data di negara barat mendapatkan angka prevalensinya berkisar antara 7-41%. Belum ada data epidemiologis mengenai prevalensi dispepsia secara umum di Indonesia (Djojoningrat, 2009). Di negara tetangga, Malaysia, kasus dispepsia dilaporkan sebesar 15% pada daerah pedesaan dan 25% pada daerah perkotaan (Goh, 2011).

Berbagai penelitian menunjukkan bahwa persentase penderita dispepsia organik berkisar antara 25-33%, sedangkan 67-75% sisanya tidak diketahui

etiologinya (Randall *et al.*, 2014). Mayoritas pasien Asia dengan dispepsia yang belum diinvestigasi dan tanpa tanda bahaya merupakan dispepsia fungsional. Berdasarkan hasil penelitian di negara-negara Asia (Cina, Hong Kong, Indonesia, Korea, Malaysia, Singapura, Taiwan, Thailand, dan Vietnam) didapatkan 43-79,5% pasien dengan dispepsia adalah dispepsia fungsional (Miwa *et al.*, 2012). Dari hasil endoskopi yang dilakukan pada 550 pasien dispepsia di beberapa senter di Indonesia pada Januari 2003 sampai April 2004, didapatkan 44,7% kasus kelainan minimal berupa gastritis dan duodenitis, 6,5% kasus dengan ulkus gaster, 3,6% dengan ulkus duodenum dan normal pada 8,2% kasus (Syam *et al.*, 2006).

Kejadian dispepsia sangat berpengaruh terhadap kualitas hidup dan produktifitas penderitanya. Sebuah penelitian di Brazil menemukan bahwa sebanyak 33,2% di antara para pekerja aktif menyatakan bahwa keluhan dispepsia telah menyebabkan absennya mereka dari pekerjaan dan 78% menyatakan mengalami penurunan produktivitas karena keluhan ini. Skor hilangnya produktivitas kerja sebesar 35,7% di antara pasien yang aktif bekerja, sebanding antara pasien dispepsia fungsional dan organik (Sander *et al.*, 2006).

2.3.3 Patofisiologi dispepsia

Dispepsia yang telah diinvestigasi terdiri dari dispepsia organik dan fungsional. Dispepsia organik terdiri dari ulkus peptikum (gaster, duodenum) gastritis erosi, gastritis, duodenitis dan proses keganasan. (PGI dan KSHPI, 2014). Patofisiologi dispepsia organik seperti ulkus peptikum yang disebabkan oleh *H. pylori* dan obat-obatan anti-inflamasi nonsteroid (OAINS) telah banyak diketahui. Patofisiologi dispepsia fungsional hingga kini masih belum sepenuhnya jelas dan

penelitian-penelitian masih terus dilakukan terhadap faktor-faktor yang dicurigai memiliki peranan bermakna, seperti di bawah ini (Abdullah dan Gunawan, 2012).

2.3.3.1 Sekresi asam lambung.

Kasus dispepsia fungsional umumnya mempunyai tingkat sekresi asam lambung, baik sekresi basal maupun dengan stimulasi pentagastrin, yang rata-rata normal. Diduga terdapat peningkatan sensitivitas mukosa lambung terhadap asam yang menimbulkan rasa tidak enak di perut.

2.3.3.2 *Helicobacter pylori*

Peran infeksi *Helicobacter pylori* pada dispepsia fungsional belum sepenuhnya dimengerti dan diterima. Kecepatan infeksi *H. pylori* pada dispepsia fungsional sekitar 50% dan tidak berbeda bermakna dengan angka kecepatan infeksi *H. pylori* pada kelompok orang sehat. Mulai ada kecenderungan untuk melakukan eradikasi *H. pylori* pada dispepsia fungsional dengan *H. pylori* positif yang gagal dengan pengobatan konservatif baku.

2.3.3.3 Dismotilitas

Selama beberapa waktu, dismotilitas telah menjadi fokus perhatian dan beragam abnormalitas motorik telah dilaporkan, di antaranya keterlambatan pengosongan lambung, akomodasi fundus terganggu, distensi antrum, kontraktilitas fundus *postprandial*, dan dismotilitas duodenal. Beragam studi melaporkan bahwa pada dispepsia fungsional terjadi perlambatan pengosongan lambung dan hipomotilitas antrum (hingga 50% kasus). Tetapi harus dimengerti bahwa proses motilitas gastrointestinal merupakan proses yang sangat kompleks,

sehingga gangguan pengosongan lambung saja tidak dapat mutlak menjadi penyebab tunggal adanya gangguan motilitas.

2.3.3.4 Ambang rangsang persepsi

Dinding usus mempunyai berbagai reseptor, termasuk reseptor kimiawi, reseptor mekanik, dan nosiseptor. Berdasarkan penelitian, pasien dispepsia dicurigai mempunyai hipersensitivitas viseral terhadap distensi balon di gaster atau duodenum, meskipun mekanisme pastinya masih belum dipahami. Hipersensitivitas viseral juga disebut-sebut memainkan peranan penting pada semua gangguan fungsional dan dilaporkan terjadi pada 30-40% pasien dengan dispepsia fungsional. Mekanisme hipersensitivitas ini dibuktikan melalui uji klinis pada tahun 2012. Dalam penelitian tersebut, sejumlah asam dimasukkan ke dalam lambung pasien dispepsia fungsional dan orang sehat. Didapatkan hasil tingkat keparahan gejala dispeptik lebih tinggi pada individu dispepsia fungsional. Hal ini membuktikan peranan penting hipersensitivitas dalam patofisiologi dispepsia.

2.3.3.5 Disfungsi autonom

Disfungsi persarafan vagal diduga berperan dalam hipersensitivitas gastrointestinal pada kasus dispepsia fungsional. Adanya neuropati vagal juga diduga berperan dalam kegagalan relaksasi bagian proksimal lambung sewaktu menerima makanan, sehingga menimbulkan gangguan akomodasi lambung dan rasa cepat kenyang.

2.3.3.6 Aktivitas mioelektrik lambung

Adanya disritmia mioelektrik lambung pada pemeriksaan elektrogastrografi terdeteksi pada beberapa kasus dispepsia fungsional, tetapi peranannya masih perlu dibuktikan lebih lanjut.

2.3.3.7 Peranan hormonal

Peranan hormon masih belum jelas diketahui dalam patogenesis dispepsia fungsional.

2.3.4 Diagnosis dan penatalaksanaan dispepsia

Dispepsia yang telah diinvestigasi terdiri dari dispepsia organik dan fungsional. Dispepsia organik terdiri dari ulkus gaster, ulkus duodenum, gastritis erosi, gastritis, duodenitis dan proses keganasan. Dispepsia fungsional mengacu kepada kriteria Roma III (Tabel 2.4). Kriteria Roma III belum divalidasi di Indonesia. Konsensus Asia Pasifik (2012) memutuskan untuk mengikuti konsep dari kriteria diagnosis Roma III dengan penambahan gejala berupa kembung pada abdomen bagian atas yang umum ditemui sebagai gejala dispepsia fungsional (PGI dan KSHPI, 2014).

Berdasarkan kriteria Roma III, dispepsia fungsional dibagi menjadi 2 kelompok, yakni *postprandial distress syndrome* dan *epigastric pain syndrome*. *Postprandial distress syndrome* mewakili kelompok dengan perasaan “begah” setelah makan dan perasaan cepat kenyang, sedangkan *epigastric pain syndrome* merupakan rasa nyeri yang lebih konstan dirasakan dan tidak begitu terkait dengan makan seperti halnya *postprandial distress syndrome* (Tack *et al.*, 2006).

Evaluasi tanda bahaya harus selalu menjadi bagian dari evaluasi pasien-pasien yang datang dengan keluhan dispepsia. Tanda bahaya pada dispepsia yaitu penurunan berat badan (yang tidak diinginkan), disfagia progresif, perdarahan saluran cerna, anemia, demam, dispepsia awitan baru pada pasien di atas 45 tahun (PGI dan KSHPI, 2014). Pasien-pasien dengan keluhan seperti diatas harus dilakukan investigasi terlebih dahulu dengan endoskopi (PGI dan KSHPI, 2014).

Beberapa konsensus telah dikeluarkan untuk mengevaluasi pasien-pasien dispepsia, antara lain konsensus nasional oleh Perkumpulan Gastroenterologi Indonesia (PGI) dan Kelompok Studi *Helicobacter pylori* Indonesia (KSHPI) tahun 2014, konsensus Asia Pasifik, dan konsensus *American College of Gastroenterology*.

Tabel 2.4. Kriteria diagnosis dispepsia fungsional dan klasifikasinya berdasarkan Roma III (Tack *et al.*, 2006)

Dispepsia fungsional

Kriteria diagnostik terpenuhi* bila 2 poin di bawah ini seluruhnya terpenuhi:

1. Salah satu atau lebih dari gejala-gejala di bawah ini:
 - a. Rasa penuh setelah makan yang mengganggu
 - b. Perasaan cepat kenyang
 - c. Nyeri ulu hati
 - d. Rasa terbakar di daerah ulu hati/epigastrium
2. Tidak ditemukan bukti adanya kelainan struktural yang menyebabkan timbulnya gejala (termasuk yang terdeteksi saat endoskopi saluran cerna bagian atas [SCBA])

* Kriteria terpenuhi bila gejala-gejala di atas terjadi sedikitnya dalam 3 bulan terakhir, dengan awal mula gejala timbul sedikitnya 6 bulan sebelum diagnosis.

a. Postprandial distress syndrome

Kriteria diagnostik* terpenuhi bila 2 poin di bawah ini seluruhnya terpenuhi:

1. Rasa penuh setelah makan yang mengganggu, terjadi setelah makan dengan porsi biasa, sedikitnya terjadi beberapa kali seminggu
2. Perasaan cepat kenyang yang membuat tidak mampu menghabiskan porsi makan biasa, sedikitnya terjadi beberapa kali seminggu

* Kriteria terpenuhi bila gejala-gejala di atas terjadi sedikitnya dalam 3 bulan terakhir, dengan awal mula gejala timbul sedikitnya 6 bulan sebelum diagnosis.

Kriteria penunjang

- 3 Adanya rasa kembung di daerah perut bagian atas atau mual setelah makan atau bersendawa yang berlebihan
- 4 Dapat timbul bersamaan dengan sindrom nyeri epigastrium.

b. Epigastric pain syndrome

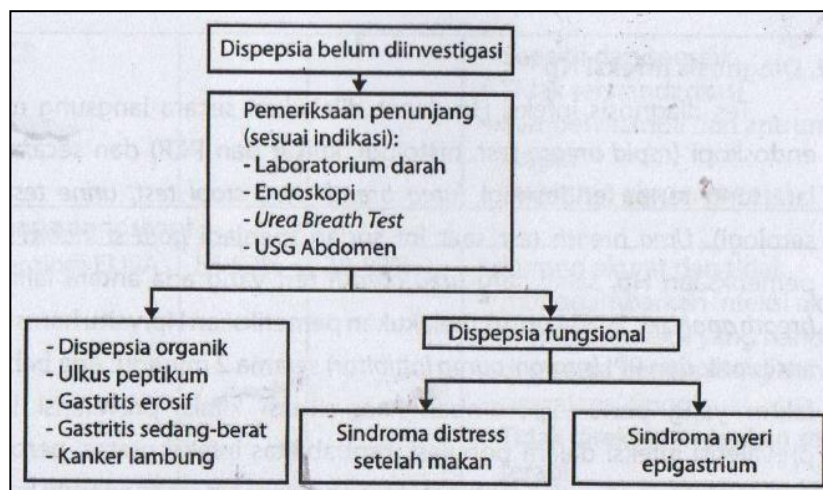
Kriteria diagnostik* terpenuhi bila 5 poin di bawah ini seluruhnya terpenuhi:

1. Nyeri atau rasa terbakar yang terlokalisasi di daerah epigastrium dengan tingkat keparahan moderat/sedang, paling sedikit terjadi sekali dalam seminggu
2. Nyeri timbul berulang
3. Tidak menjalar atau terlokalisasi di daerah perut atau dada selain daerah perut bagian atas/epigastrium
4. Tidak berkurang dengan BAB atau buang angin
5. Gejala-gejala yang ada tidak memenuhi kriteria diagnosis kelainan kandung empedu dan sfingter Oddi

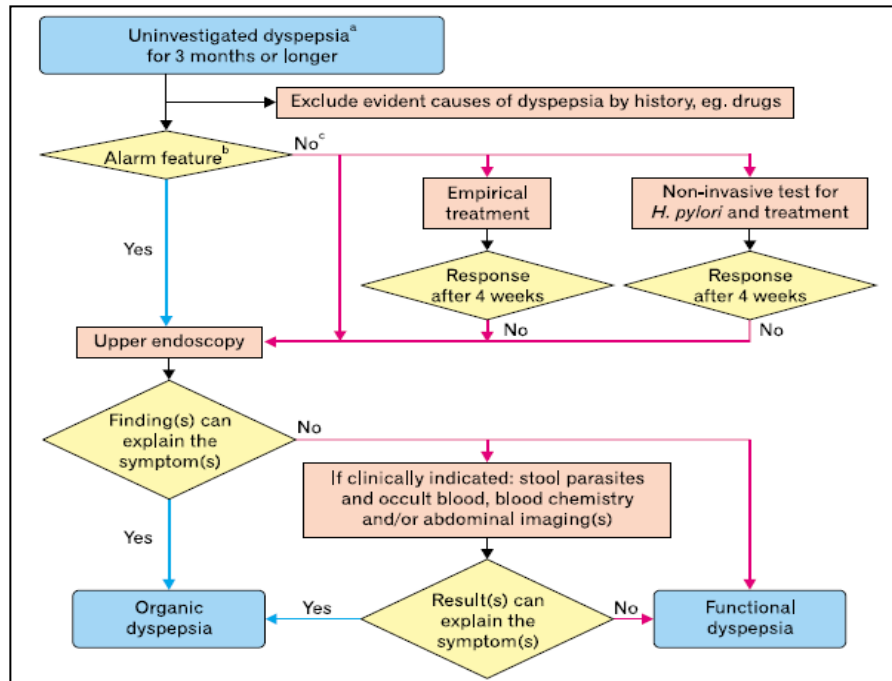
* Kriteria terpenuhi bila gejala-gejala di atas terjadi sedikitnya dalam 3 bulan terakhir, dengan awal mula gejala timbul sedikitnya 6 bulan sebelum diagnosis.

Kriteria penunjang

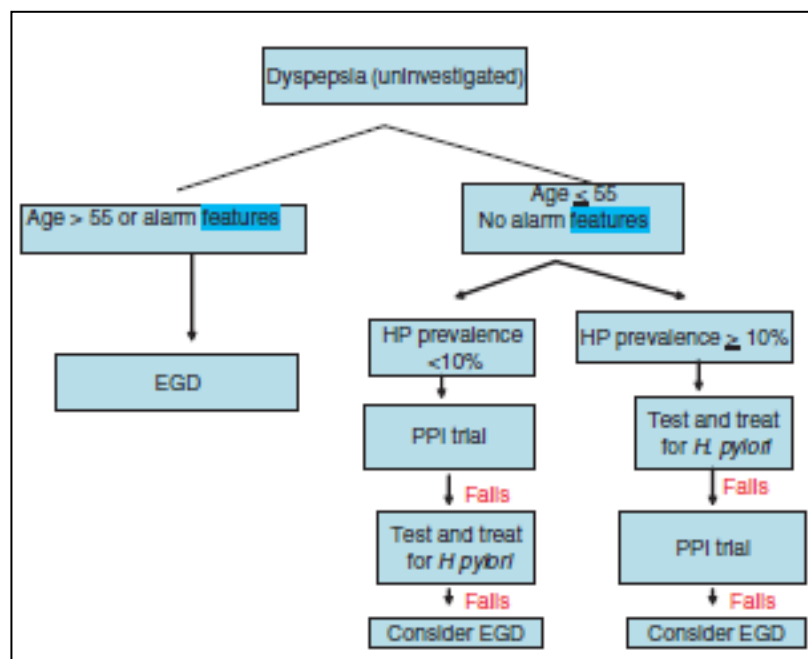
1. Nyeri epigastrium dapat berupa rasa terbakar, namun tanpa menjalar ke daerah retrosternal
 2. Nyeri umumnya ditimbulkan atau berkurang dengan makan, namun mungkin timbul saat puasa
 3. Dapat timbul bersamaan dengan sindrom distress setelah makan.
-



Gambar 2.8. Alur diagnosis dispepsia di Indonesia (PGI dan KSHPI, 2014)



Gambar 2.9. Alur diagnosis dispepsia menurut Konsensus Asia Pasifik (Miwa *et al*, 2013)



Gambar 2.10. Alur diagnosis dispepsia menurut American College of Gastroenterology (Talley *et al.*, 2005)

Bila tidak didapatkan kondisi tanda bahaya dispepsia, terdapat 2 tindakan yang dapat dilakukan (Talley *et al.*, 2005):

1. *Test-and-treat*: pada pada populasi dengan prevalensi infeksi *H. pylori* tingkat sedang sampai tinggi (>10%) disarankan untuk mendeteksi ada tidaknya infeksi *H. pylori* dengan uji noninvasif yang tervalidasi disertai pemberian obat penekan asam bila eradikasi berhasil tetapi gejala masih tetap .
2. Pada populasi dengan prevalensi infeksi *H. pylori* rendah, disarankan pengobatan empiris menggunakan *proton-pump inhibitor* (PPI) untuk 4-8 minggu.

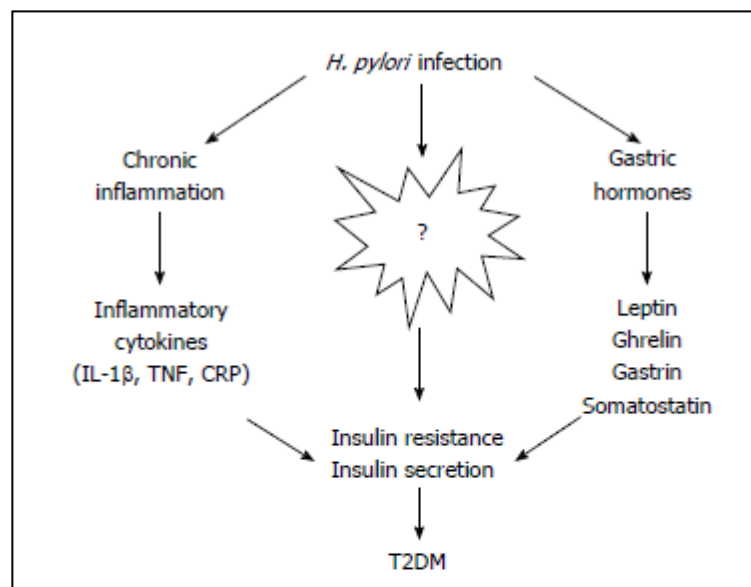
Selanjutnya, langkah yang perlu dilakukan adalah menyingkirkan kemungkinan penyebab organik. Apabila kemungkinan tersebut telah disingkirkan, untuk makin mengoptimalkan pengelolaan pasien dispepsia fungsional, perlu diketahui subklasifikasi dispepsia fungsional tersebut (Abdulah dan Gunawan, 2012). Pemeriksaan awal dengan endoskopi dan tes *H. pylori* bermanfaat untuk sebagian pasien, namun tidak efektif dan efisien dari segi biaya bila dijadikan bagian dari strategi penatalaksanaan pada semua kasus dispepsia (Delaney *et al.*, 2007).

Apabila ditemukan *ulcer-like dispepsia*, pengobatan antasida, antagonis reseptor H₂ atau PPI sangat dianjurkan. Apabila didapatkan *dysmotility-like dispepsia*, pengobatan dengan agen prokinetik merupakan pilihan yang lebih baik. Mengingat adanya hubungan dengan faktor psikosomatis pada pasien dispepsia fungsional, patut dipertimbangkan pemberian obat-obat psikotropik dan intervensi secara psikologis, sekalipun bukti keuntungan terapi ini belum secara ekstensif

didapatkan (Abdulah dan Gunawan, 2012). Pengetahuan akan hormon-hormon pada saluran cerna menjadikan adanya paradigma baru dalam terapi gangguan saluran cerna yakni dengan dikembangkannya terapi agonis reseptor motilin (misalnya mitemcinal) dan ghrelin (TZP-101) sebagai modalitas baru dalam terapi dispepsia (Firmansyah *et al.*, 2013).

2.4 Infeksi *H. pylori* dan GLP-1

Infeksi *H. pylori* dihubungkan dengan perubahan pada sistem endokrin khususnya perubahan kadar hormonal di dalam tubuh. Infeksi *H. pylori* berpengaruh pada kadar beberapa hormon saluran cerna, antara lain menyebabkan penurunan kadar somatostatin, hipergastrinemia, penurunan kadar leptin, ghrelin, *insulin growth factor 1* (IGF-1), insulin, glicentin, dan kolesistokinin (Isomoto *et al.*, 2005). Perubahan kadar hormon saluran cerna khususnya hormon di lambung akibat infeksi *H. pylori* juga berpengaruh terhadap kadar berbagai hormon lain di dalam tubuh seperti insulin dan diduga menjadi dasar munculnya beberapa penyakit seperti diabetes mellitus, meskipun diduga terdapat pula mekanisme langsung pengaruh infeksi *H. pylori* terhadap resistensi insulin dan sekresi insulin (He, *et al.*, 2014).



Gambar 2.11. Infeksi *H. pylori* menimbulkan perubahan hormonal dalam tubuh dan berperan dalam patofisiologi diabetes mellitus (He, *et al.*, 2014)

Infeksi *H. pylori* juga bertanggung jawab terhadap terjadinya perubahan ekspresi berbagai sitokin proinflamasi di mukosa lambung. Beberapa sitokin yang dimaksud antara lain: Interleukin 1 β , 6 dan 8, *tumor necrosis factor- α* , interferon- γ , dan *platelet activating factors*. Proses inflamasi di korpus gaster berkaitan dengan hipoklorhidria, atrofi gaster dan adenokarsinoma gaster (Rani dan Fauzi, 2009). Dengan adanya atrofi gaster, infeksi *H. pylori* diduga menyebabkan kerusakan sel yang menghasilkan leptin dan ghrelin, sehingga mengganggu kadar kedua hormon tersebut di dalam tubuh (Christ *et al.*, 2005).

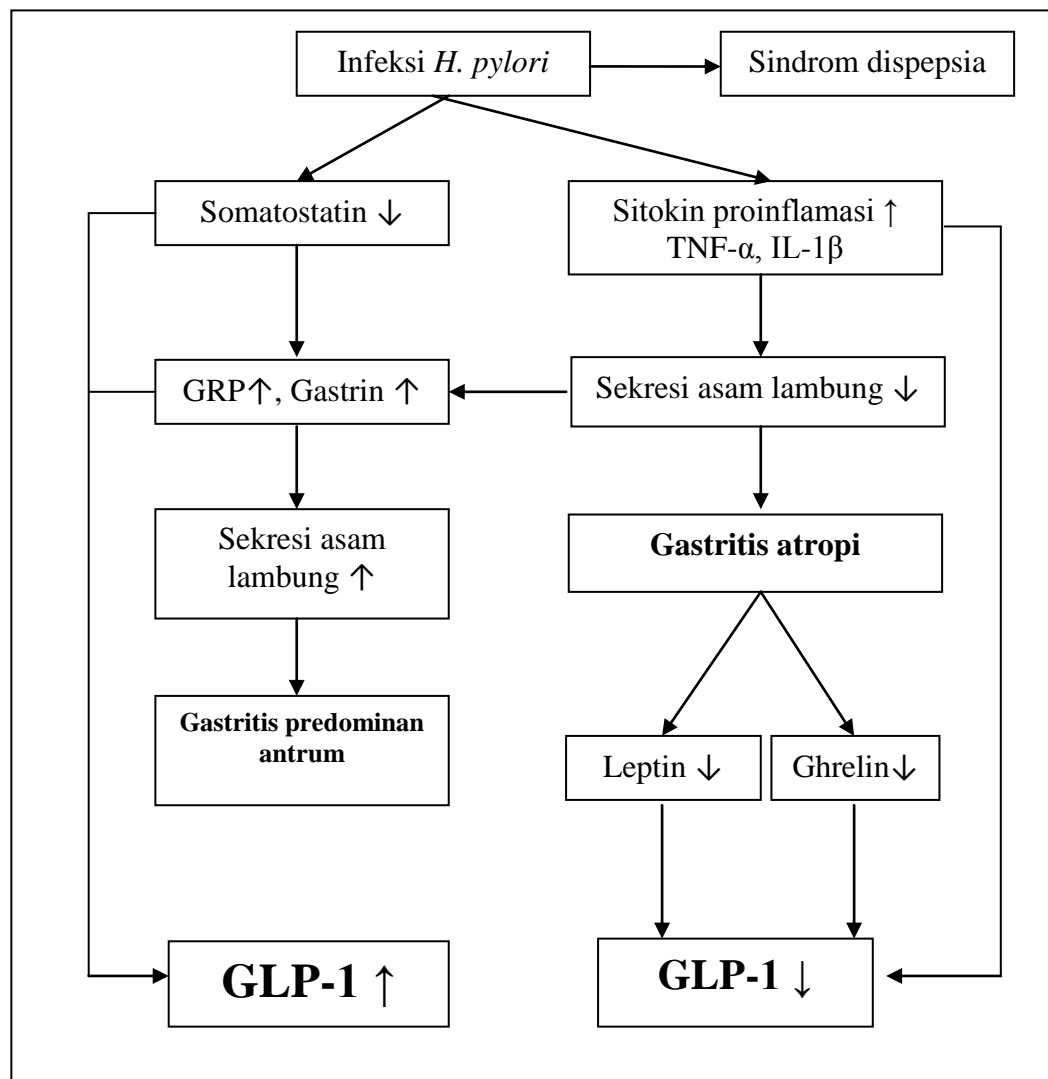
Sinyal neuroendokrin di saluran cerna atas memegang peranan dalam sekresi GLP-1. Aktivasi nervus vagus dan beberapa hormon seperti gastrin dan *gastrin releasing peptide* (GRP), somatostatin, leptin, dan ghrelin berperan dalam regulasi sekresi GLP-1 (Anini dan Brubaker 2003a; Lim dan Brubaker, 2006; Gagnon *et al.*, 2014). Pada infeksi *H. pylori* terjadi perubahan kadar hormon-

hormon tersebut di dalam tubuh (Isomoto *et al.*, 2005; He *et al.*, 2014). Proses inflamasi sistemik, khususnya yang diperantarai oleh TNF- α juga menyebabkan penurunan kadar GLP-1 di dalam plasma (Lehrskov-Schmidt *et al.*, 2015). Proses inflamasi sistemik yang dimaksud juga terjadi pada infeksi *H. pylori*. Perubahan kadar hormon-hormon tersebut serta proses inflamasi akibat adanya infeksi *H. pylori* kemungkinan akan mempengaruhi sekresi dan kadar GLP-1.

Belum banyak penelitian yang menghubungkan infeksi *H. pylori* dan kadar GLP-1. Penelitian yang dilakukan pada tikus menemukan bahwa kadar GLP-1 lebih rendah secara bermakna pada tikus yang terinfeksi *H. pylori* dibandingkan tikus yang tidak terinfeksi bila dibandingkan kadarnya saat infeksi minggu ke-8 dan ke-16. Hal ini menunjukkan bahwa kolonisasi *H. pylori* dapat menyebabkan penurunan ekspresi GLP-1 pada *host* atau percepatan degradasi hormon inkretin tersebut (Khosravi *et al.*, 2015).

Hasil yang berbeda ditemukan oleh Francois *et al.* (2011) pada subjek manusia dengan berbagai keluhan dan dugaan kelainan di saluran cerna atas (antara lain: pasien dengan hasil pemeriksaan heme positif pada kotoran, rasa terbakar di dada, nyeri perut, anemia defisiensi besi, Barret esofagus, disfagia, ulkus peptikum, mual muntah, dan sebagainya). Penelitian tersebut menemukan kadar GLP-1 tidak berbeda bermakna pada kelompok *H. pylori* positif dan *H. pylori* negatif. Namun penelitian ini menemukan bahwa eradikasi *H. pylori* dapat meningkatkan kadar GLP-1 pascamakan secara bermakna (Francois *et al.*, 2011).

Berdasarkan hasil kajian pustaka di atas, hubungan antara infeksi *H. pylori* dan kadar GLP 1 pada pasien dispepsia dapat dilihat pada gambar 2.12.



Gambar 2.12. Hubungan infeksi *H. pylori* dan kadar GLP 1 pada pasien dispepsia