

Pengaruh Infeksi *Helicobacter pylori* pada Gaster terhadap Anemia Pernisiosa

Efrida Warganegara¹, Bunga Ulama Nisya Tantri²

¹Bagian Mikrobiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

²Mahasiswa Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Abstrak

Helicobacter pylori merupakan bakteri gram negatif berbentuk spiral, bersifat mikro-aerofilik. Organisme ini mempunyai 7 flagela. Ukuran kira-kira tebalnya 0,6 mm dengan panjang 1,5 panjang gelombang (lambda). *Helicobacter pylori* dapat tumbuh dengan baik pada suhu 35–37°C, dan memproduksi enzim katalase, cytochrome oxidase, urease, alkaline phosphatase, dan glutamyl transpeptidase. Strain *Helicobacter pylori* memiliki faktor virulensi yang dapat menimbulkan peningkatan inflamasi pada gaster yaitu cagPAI, cagA, dan vacA. Inflamasi yang berat ini dapat mengakibatkan atrofi pada gaster serta meningkatkan respon imun dengan memproduksi antibodi. Beberapa pasien bahkan memiliki respon autoantibodi terhadap H⁺/K⁺-ATPase sel parietal lambung yang berkorelasi dengan peningkatan atrofi pada korpus. Hal ini mengakibatkan faktor intrinsik berkurang. Faktor intrinsik berfungsi untuk membantu penyerapan kobalamin di dalam ileum. Jika faktor intrinsik berkurang atau tidak dapat diproduksi, maka akan terjadi malabsorbsi dari kobalamin. Dalam keadaan normal, kurang lebih 2 mg kobalamin disimpan didalam hati dan juga jaringan seluruh tubuh. Dari sudut pandang keperluan harian minimal, diperlukan waktu 3-6 tahun untuk individu normal menjadi kekurangan kobalamin jika absorpsi dihentikan tiba-tiba. Jika hal ini terus berlangsung, maka akan terjadi anemia pernisiosa, yaitu kekurangan sel darah merah akibat defisiensi kobalamin.

Kata Kunci: anemia pernisiosa, faktor intrinsik, *Helicobacter pylori*

The Effect of *Helicobacter Pylori* Infection in Gastric against Pernicious Anemia

Abstract

Helicobacter pylori is a spiralshaped Gramnegative bacteria, micro-aerophilic nature. These organisms have 7 flagellas. Size is approximately 0.6 mm thick with a 1.5 wave length. *Helicobacter pylori* can grow well at a temperature 35–37°C, and produce the enzyme catalase, cytochrome oxidase, urease, alkaline phosphatase, and glutamyl transpeptidase. *Helicobacter pylori* virulence factors that could result in increased inflammation of the stomach that is cagPAI, CagA, and VacA. Inflammation can lead to severe gastric atrophy and boost the immune response by producing antibodies. Some patients even have a response autoantibodies against H⁺/K⁺-ATPase gastric parietal cells is correlated with an increase in atrophy of the corpus. This resulted in reduced intrinsic factor. Intrinsic factor serves to help the absorption of cobalamin in the ileum. If the intrinsic factor is reduced or can not be produced, there will be malabsorption of cobalamin. Under normal circumstances, approximately 2 mg cobalamin is stored in the liver, and in addition 2 mg deposited in tissues throughout the body. From the standpoint of daily necessities minimal, approximately 3 to 6 years is required for normal individuals become cobalamin deficiency if absorption is stopped abruptly. If this continues, there will be a pernicious anemia as lack of red blood cells caused by a deficiency of cobalamin.

Keywords: *Helicobacter pylori*, intrinsic factor, pernicious anemia

Korespondensi: Bunga Ulama Nisya Tantri, Jl. MH Thamrin No. 40 Gotong Royong Bandarlampung, HP 082177229049, e-mail bungaulama@gmail.com

Pendahuluan

Anemia adalah berkurangnya jumlah sel darah merah, kuantitas hemoglobin, dan volume pada sel darah merah (hematokrit) pada 100 mL darah. Anemia yang disebabkan oleh penurunan/berkurangnya produksi sel darah merah dibagi menjadi anemia defisiensi zat besi, anemia megaloblastik, anemia aplastik, dan anemia mielofitosis. Yang termasuk anemia megaloblastik adalah anemia yang disebabkan defisiensi asam folat, defisiensi vitamin B12, dan gangguan absorpsi vitamin B12.¹

Anemia pernisiosa merupakan penyakit autoimun yang terjadi karena malabsorbsi vitamin B12.² Tubuh memerlukan vitamin B12 untuk membentuk sel darah merah dan menjaga agar saraf bekerja normal.³ Anemia ini disebabkan tidak adanya faktor intrinsik dan adanya atrofi dari mukosa maupun destruksi autoimun dari sel-sel parietal.⁴ Fungsi faktor intrinsik adalah memungkinkan terjadinya penyerapan vitamin B12 pada makanan.¹ Anemia jenis ini banyak dijumpai di Eropa Utara.⁵ Untuk orang-orang Asia, hal tersebut jarang terjadi. Ini merupakan penyakit

untuk manusia usia lanjut, jarang terjadi pada usia dibawah 30 tahun, meskipun anemia pernisiosa yang khas dapat terjadi pada anak umur di bawah 10 tahun (*Juvenile pernicious anemia*).⁴

Infeksi *Helicobacter pylori* diperkirakan terjadi pada 50% populasi di dunia dimana sebagian besar infeksi tersebut terjadi di negara-negara berkembang yaitu sebesar 70-90% dan hanya 40-50% di negara-negara industri.^{6,7} Data penelitian klinis di Indonesia menunjukkan bahwa prevalensi pasien dispepsia yang mengalami tukak peptik berkisar antara 5,78% di Jakarta dan sampai 16,91% di Medan. Pada kelompok pasien dispepsia dengan tukak peptik, prevalensi infeksi *Helicobacter pylori* dilaporkan berkisar antara 60-80% dengan metode diagnostik yang berbeda yaitu serologi, kultur, dan histopatologi.⁸

Helicobacter pylori merupakan bakteri Gram negatif berbentuk spiral dan bersifat mikro-aerofilik.⁷ Organisme ini mempunyai 7 flagella, ketebalan organisme ini 0,6 mmdengan panjang 1,5 panjang gelombang (lambda). *Helicobacter pylori* dapat tumbuh dengan baik pada suhu 35-37°C, dan memproduksi enzim katalase, *cytochrome oxidase*, urease, *alkaline phosphatase*, dan *glutamyl transpeptidase*.⁹ Bakteri ini berkoloniasi didalam lambung manusia dan menyebabkan infeksi mukosa yang berat, serta respon imun lokal maupun sistemik.⁷

Isi

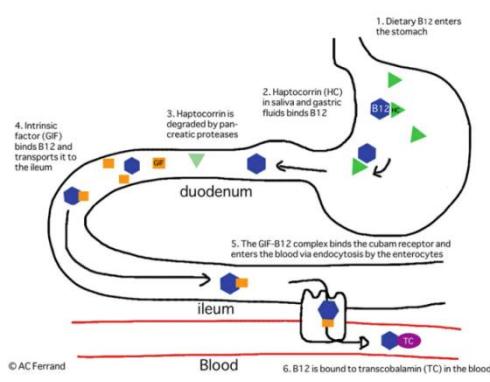
Penyakit anemia pernisiosa dapat juga disebut sebagai anemia Biermer, anemia Addison atau anemia pernisiosa Addison.⁹ Anemia pernisiosa merupakan penyakit autoimun yang terjadi karena malabsorbsi vitamin B12.² Vitamin B12(kobalamin) adalah vitamin yang banyak berhubungan dengan darah dan sistemsusunan saraf pusat, ditemukan oleh dua peneliti yang bekerja secara terpisah padatahun1948, yaitu E.L Smith di Inggris dan L.F. Parker di Amerika Serikat.¹⁰ Kobalamin adalah vitamin yang mempunyai susunan komponen organometalik yang kompleks, di mana atom cobalt terletak dalam inti cincin, suatu struktur yang mirip bentuk porfirin dari tempat heme dibentuk.⁴ Tidak seperti heme, kobalamin tidak dapat disintesis di dalam tubuh manusia dan harus di penuhi dari makanan. Sumber utama

hanya dari daging dan susu. Keperluan minimum sehari untuk kobalamin kurang lebih 2,5 ug.¹¹

Kobalaminadalah salah satu komponen penting yang berperan dalam pembentukan sel darah merah.¹² Kobalamin bersama dengan folat merupakan salah satu pembentuk hemoglobin.¹³ Selain itu, kobalamin juga penting untuk sintesis DNA dan RNA. Sintesis DNA secara aktif berfungsi untuk pembelahan sel darah merah terutama pada *tractus gastro intestinal* (*GI tract*) dan sumsum tulang (*bone marrow*).¹ Kobalamin memiliki dua bentuk aktif metabolik, yaitu metilkobalamin dan adenosilkobalamin. Metilkobalamin adalah bentuk yang diperlukan untuk metionin sintase, bertindak sebagai katalisator perubahan hemosistein ke metionin dalam metabolisme folat. Jika reaksi tersebut terganggu, maka metabolisme folat menjadi kacau. Keadaan inilah yang menjadi latar belakang kerusakan dalam sintesa DNA sehingga pada pasien yang mengalami defisiensi kobalamin akan timbul adanya bentuk maturasi megaloblastik dari sel darah merah.⁴

Selama proses pencernaan dalam lambung (Gambar 1), kobalamin dalam makanan dikeluarkan dalam bentuk kompleks stabil dengan pengikat *haptocorrin*, salah satu keluarga gugus glikoprotein yang terdapat dalam sekresi saliva dan cairan lambung. Pada saat memasuki duodenum, ikatan kompleks kobalamin-*haptocorrin* terdegradasi oleh *pancreatic protease*, dan menghasilkan kobalamin. Kobalamin ini kemudian berikatan dengan faktor intrinsik (FI), suatu glikoprotein dengan berat 50-kDa yang dihasilkan oleh sel-sel parietal dari lambung. Sekresi dari faktor intrinsik umumnya sejalan dengan asam lambung. Ikatan kompleks kobalamin-FI mencegah terjadinya proses pemecahan oleh proteolitik sehingga dapat langsung dibawa menuju ileum distal, dimana reseptor-reseptor spesifik pada vili mukosa dapat menyerap kompleks kobalamin-FI.¹⁴ Jadi faktor intrinsik seperti halnya ikatan besi transferin, adalah protein sel pengatur alat pengangkut. Reseptor pengikat kompleks kobalamin-FI tersebut akan membawa kompleks kobalamin-FI masuk ke sel mukosa ileum, dimana FI kemudian dimusnahkan dan kobalamin dipindahkan ke protein pengangkut lain, yaitu Transkobalamin (TC) II. Kompleks kobalamin-TC II kemudian

disekresi ke dalam sirkulasi yang dengan cepat dibawa ke hati, sumsum tulang, dan sel lain. Dalam keadaan normal, kurang lebih 2 mg kobalamin disimpan didalam hati dan juga jaringan seluruh tubuh. Dari sudut pandang keperluan harian minimal, diperlukan waktu 3 sampai 6 tahun untuk individu normal menjadi kekurangan kobalamin jika absorpsi dihentikan tiba-tiba.¹



Gambar 1. Absorpsi kobalamin¹⁴

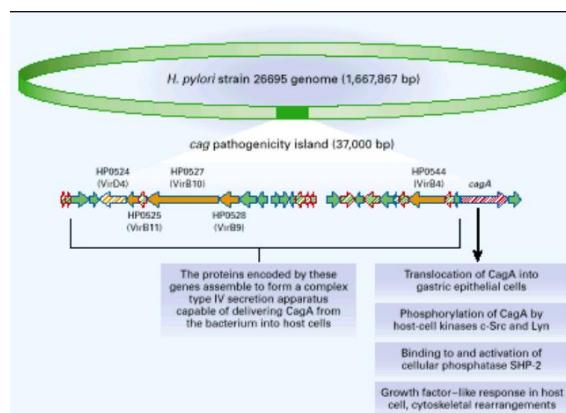
Setelah tertelan, *Helicobacter pylori* harus menghindar dari aktivitas bakterisidal isi lumen gaster dan kemudian masuk ke dalam lapisan mukosa. Kurangnya faktor intrinsik akibat kerusakan mukosa lambung menyebabkan terjadinya malabsorbsi dari kobalamin. Mukosa lambung sebenarnya sangat terlindungi dari infeksi bakteri. Tetapi kuman *Helicobacter pylori* sangat pandai melakukan adaptasi terhadap hal ini, dengan caranya yang unik dapat masuk ke dalam lapisan mukus, kemudian melakukan perlekatan dengan sel epitel, evasi respon imun, dan akhirnya terjadi kolonisasi dan transmisi persisten.⁷

Produksi urease dan motilitas penting pada langkah pertama infeksi tersebut. Urease menghidrolisis urea menjadi karbondioksida dan amonia yang memungkinkan *Helicobacter pylori* bertahan dalam lingkungan gaster. Aktivitas enzim tersebut diatur oleh *pH-gated urea channel* (Urel) yang terbuka pada pH rendah dan menghentikan influs urea pada kondisi netral.⁷ Motilitas *Helicobacter pylori* sangat penting untuk kolonisasi dalam lingkungan gaster. Selain itu, flagel bakteri ini juga dapat beradaptasi dengan baik di lingkungan gaster.¹⁵ Setelah beradaptasi dengan lingkungan gaster, *Helicobacter pylori* berikatan erat dengan sel epitel dengan bantuan beberapa komponen yang

ada pada permukaan bakteri terutama BabA.⁷ Strain *Helicobacter pylori* menghasilkan faktor-faktor virulensi yang dapat mengaktifkan sinyal intraseluler pada host dan menjadi permulaan dari transformasi neoplastik. Faktor-faktor virulensi tersebut yaitu cagA (*cytotoxin-associated gene A*), cagPAI (*cytotoxin-associated pathogenicity island*), dan vacA (*vacuolating cytotoxin A*) yang merupakan faktor patogenik terbesar dari *Helicobacter pylori*.¹⁶

CagPAI dan cagA: faktor virulensi paling utama adalah cagPAI yang mempunyai 27-31 gen. Gen terminal dari faktor virulen ini adalah cagA yang memiliki protein imunologik tinggi dan sering menjadi indikator untuk keseluruhan cagPAI.¹⁷ CagA positif menunjukkan inflamasi yang lebih berat dan kemungkinan terjadinya atrofi sel lebih tinggi, serta lebih besar kemungkinan untuk terjadi adenokarsinoma dibandingkan dengan cagA negatif.¹⁶ CagPAI mengkode sekitar lebih dari 18 protein termasuk cagA.^{18,19}

vacA: terdapat pada semua strain, tetapi hanya 50% yang terekspresi pada isolat *Helicobacter pylori*. Kolonisasi gen s1/m1 mempunyai kemampuan aktivitas sitotoksik yang paling tinggi dan berhubungan dengan ulkus peptikum, gastritis, dan kanker lambung, sedangkan gen s2/m2 tidak mempunyai efek toksik.²⁰



Gambar 2. Peta cag potegenicity¹⁵

Selain itu, infeksi *Helicobacter pylori* juga dapat menginduksi respon humoral sistemik dan mukosa yang hebat. Produksi antibodi ini tidak menyebabkan eradikasi infeksi namun berkontribusi terhadap kerusakan jaringan. Sejumlah pasien yang terinfeksi *Helicobacter pylori* memiliki respon autoantibodi terhadap H⁺/K⁺-ATPase sel parietal lambung yang

berkorelasi dengan peningkatan atrofi pada korpus.⁷

Ringkasan

Anemia pernisiosa merupakan penyakit autoimun yang terjadi karena malabsorbsi vitamin B12.² Tubuh memerlukan vitamin B12 untuk membentuk sel darah merah dan menjaga agar saraf bekerja normal.³ Anemia ini disebabkan tidak adanya faktor intrinsik dan adanya atrofi dari mukosa maupun destruksi autoimun dari sel-sel parietal.⁴ Mukosa lambung sebenarnya sangat terlindungi dari infeksi bakteri. Tetapi kuman *Helicobacter pylori* sangat pandai melakukan adaptasi terhadap hal ini, dengan caranya yang unik dapat masuk ke dalam lapisan mukus, kemudian melakukan perlekatan dengan sel epitel, evasi respon imun, dan akhirnya terjadi koloniasi dan transmisi persisten.^{7,15}

Strain *Helicobacter pylori* menghasilkan faktor-faktor virulensi yang dapat mengaktifkan sinyal intraseluler pada host dan menjadi permulaan dari transformasi neoplastik. Faktor-faktor virulensi tersebut yaitu cagA (*cytotoxin-associated gene A*), cagPAI (*cytotoxin-associated pathogenicity island*), dan vacA (*vacuolating cytotoxin A*) yang merupakan faktor patogenik terbesar dari *Helicobacter pylori*.¹⁷ Infeksi *Helicobacter pylori* menginduksi respon humorai sistemik dan mukosa yang hebat. Produksi antibodi ini tidak menyebabkan eradikasi infeksi namun berkontribusi terhadap kerusakan jaringan. Sejumlah pasien yang terinfeksi *Helicobacter pylori* memiliki respon autoantibodi terhadap H⁺/K⁺-ATPase sel parietal lambung yang berkorelasi dengan peningkatan atrofi pada korpus.⁷

Simpulan

Strain *Helicobacter pylori* memiliki beberapa faktor virulensi yaitu cagPAI, cagA, dan vacA. CagPAI dan cagA positif menunjukkan adanya inflamasi berat, sedangkan vacA positif berhubungan dengan adanya ulkus peptikum, gastritis, dan kanker lambung. Artinya, ketiga strain *Helicobacter pylori* tersebut memiliki peran dalam menimbulkan kerusakan mukosa gaster. Kerusakan ini dapat menjadi salah satu alasan terjadinya kegagalan produksi dari faktor intrinsik. Kurangnya faktor intrinsik akibat kerusakan mukosa lambung tersebut

menyebabkan terjadinya malabsorbsi dari kobalamin sehingga jika keadaan ini berlangsung terus menerus akan menimbulkan anemia pernisiosa.

Daftar Pustaka

1. Aini Nona. Manifestasi anemia pernisiosa di rongga mulut [skripsi]. Medan: Universitas Sumatra Utara; 2001.
2. Aslina F, Mazza JJ, Yale SH. Megaloblastic anemia and other causes of macrocytosis. Clin Med Res. 2006; 4(3):236-41.
3. Peterson CM. Anemia fact sheet [internet]. USA: National Institutes of Health; 2008 [diperbarui tanggal 13 Mei2008; diakses tanggal 1 April 2016]. Tersediadari:<http://www.womenshealth.gov/>
4. Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, Simadibrata M, Setiati S, editor. Buku Ajar Penyakit Dalam Edisi ke-5. Jakarta: Interna Publishing;2009.
5. Bakta IM. Hematologi Klinik Ringkas. Jakarta: EGC;2006. hlm. 48.
6. Fox JG, Megraud F. Helicobacter. Dalam: Murray PR, editor. Manual of clinical microbiology. Edisi ke-9. Pensylvania: Elsevier Mosby; 2007.hlm. 947-62.
7. Cesar ACG, Cury PM, Payao SLM. Comparison of histological and molecular diagnosis of *Helicobacter pylori* in benign lesions and gastric adenocarcinoma. Braz J Microbiol 2005;36(1):261-6.
8. Rani AA, Fauzi A. Infeksi *Helicobacter pylori* dan penyakit gastroduodenal.Dalam: Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, Simandibrata M, Setiati S, editor. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Jilid I. Edisi ke-5. Jakarta: Interna Publishing; 2009.hlm. 501-8.
9. Lahner E, Annibale B, Bordi C, Martino G, Caruana P, Grossi C, et al. Pernicious anemia : new insight from gastroenterological point of view. BJD. 2009; 15(41): 5121-8.
10. Hardlei TF, Mørkbak AL, Bor MV, Bailey LB, Hvas AM, Nexo E. Assessment of vitamin b12 absorption based on the accumulation of orally administered cyanocobalamin on transcobalamin. Clin Chem. 2010; 56(3): 432-6.
11. Wuerges J, Geremia S, Fedosov SNand Randaccio L. Vitamin b12 transport proteins: crystallographic analysis of b-

- axial ligand substitutions in cobalamin bound to transcobalamin. IUBMB Life. 2007; 59(11): 722 – 729
12. Muwakhidah, Hadisaputro S, Purwaningsih E. Efek suplementasi fe, asam folat dan vitamin b12 terhadap peningkatan kadar hemoglobin (hb) pada pekerja wanita di Kabupaten Sukoharjo. Undip Repository. 2010; 1(11): 11-8.
13. Cendani C, Murbawani EA. Asupan mikronutrien, kadar hemoglobin dan kesegaran jasmani remaja putri.J Pascasarjana UNS. 2011; 1(45): 26-33.
14. Ferrand A, Siu VM, Rupar CA, Napier MP, Al-Dirbashi OY, Chakraborty P, et al. Biochemical and hematologic manifestations of gastric intrinsic factor (gif) deficiency: a treatable cause of b12 deficiency in the old order mennonite population ofSouthwestern Ontario. JIMD Rep. 2015; 18(1):69-77.
15. Josenhans C, Suerbaum S. *Helicobacter* motility and chemotaxis. Dalam: Yoshio Yamaoka, editor. *Helicobacter pylori: molecular and cellular biology*.USA: Horizon Scientific Press; 2008.
16. Ahn HJ, Lee DS. *Helicobacter pylori* in gastric carcinogenesis. World Journal of Gastrointestinal Oncology. 2015; 7(12): 455-65.
17. Lee DS, Moss SF. Targeting *Helicobacter pylori* in gastriccarcinogenesis. Expert Opin Ther Targets.2007; 11: 757-69.
18. Wroblewski LE, Peek RM, Wilson KT. *Helicobacter pylori* andgastric cancer: factors that modulate disease risk. 2010; 23(1):713-39.
19. Tegtmeier N, Wessler S, Backert S. Role of the cag-pathogenicity island encoded type IV secretion system in *Helicobacter pylori*pathogenesis. FEBS J.2011; 278(1):1190-202.
20. Rhead JL, Letley DP, Mohammadi M, Hussein N, Mohagheghi MA, Eshagh Hosseini M, et al. A new *Helicobacter pylori* vacuolating cytotoxin determinant, the intermediate region, is associated with gastric cancer.Gastroenterology.2007; 133(1):926-36.