

**Peran Infeksi Helicobacter pylori Terhadap Profil
Lipid pada Pasien Dispepsia Kronik**

TESIS

YULIANA SARLY SINABUTAR

107111006/PK



PROGRAM MAGISTER KLINIK – SPESIALIS ILMU PATOLOGI KLINIK

FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS SUMATERA UTARA

RSUP H. ADAM MALIK MEDAN

2014

**Peran Infeksi Helicobacter pylori Terhadap Profil Lipid
pada Pasien Dispepsia Kronik**

TESIS

Untuk memperoleh gelar Magister Kedokteran Klinik di Bidang Ilmu
Patologi Klinik / M.Ked (ClinPath) pada Fakultas Kedokteran

Univeritas Sumatera Utara

YULIANA SARLY SINABUTAR

107111006/PK

PROGRAM MAGISTER KLINIK – SPESIALIS ILMU PATOLOGI KLINIK

FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS SUMATERA UTARA

RSUP H. ADAM MALIK MEDAN

2014

Judul Tesis : Peran Infeksi Helicobacter pylori Terhadap
Profil Lipid pada Pasien Dispepsia Kronik
Nama Mahasiswa : Yuliana Sarly Sinabutar
Nomor Induk Mahasiswa : 107111006
Program Magister : Magister Kedokteran Klinik
Konsentrasi : Patologi Klinik

Menyetujui
Komisi Pembimbing

dr. Ricke Loesnihari, Mked(ClinPath) Sp.PK-K
Pembimbing I

DR.dr. Juwita Sembiring, Sp.PD-KGEH
Pembimbing II

Disahkan oleh :

Ketua Departemen Patologi Klinik
FK-USU/RSUP H. Adam Malik
Medan

Ketua Program Studi Departemen
Patologi Klinik FK-USU/
RSUP H. Adam Malik Medan

Prof. dr. Adi Koesoema Aman, Sp.PK-KH
NIP. 19491011 1979 01 1 001

Prof.DR.dr.Ratna Akbari Ganie, Sp.PK-KH
NIP. 19480711 1979 03 2 001

Tanggal Lulus : 18 September 2014

Telah diuji pada

Tanggal : 18 September 2014

PANITIA PENGUJI TESIS

Ketua : Prof. dr. Adi Koesoema Aman, Sp.PK-KH

Anggota : 1. Prof. DR. dr. Ratna Akbari Ganie, Sp.PK-KH

2. dr. Ricke Loesnihari, MKed(ClinPath), Sp.PK-K

3. DR. dr. Juwita Sembiring, Sp.PD KGEH

4. Prof. Herman Hariman, Ph.D, Sp. PK-KH

5. Prof.dr.Burhanuddin Nasution, SpPK-KN,KGEH

Tanggal Lulus : 18 September 2014

UCAPAN TERIMA KASIH

Puji dan syukur atas segala kasih karunia Tuhan Yesus Kristus yang telah memberikan berkat dan rahmatNya sehingga saya dapat mengikuti dan menyelesaikan Program Pendidikan Dokter Spesialis Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara dan dapat menyelesaikan tesis saya yang berjudul “**Peran Infeksi Helicobacter pylori Terhadap Perubahan Profil Lipid pada Pasien Dispepsia Kronik**”. Tesis ini disusun sebagai salah satu persyaratan dalam menyelesaikan pendidikan Magister Kedokteran Klinik di bidang Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara.

Selama penulis mengikuti pendidikan dan proses penyelesaian penelitian untuk karya tulis ini, penulis telah banyak mendapat bimbingan, petunjuk, bantuan dan pengarahan serta dorongan baik moril dan materil dari berbagai pihak sehingga penulis dapat menyelesaikan pendidikan dan karya tulis ini

Penulis menyadari penelitian dan penulisan tesis ini masih jauh dari kesempurnaan sebagaimana yang diharapkan. Oleh sebab itu dengan segala kerendahan hati, penulis mengharapkan masukan yang berharga dari semua pihak untuk perbaikan di masa yang akan datang.

Pada kesempatan ini, perkenankanlah penulis menyampaikan penghargaan dan ucapan terima kasih yang sebesar – besarnya kepada :

1. **Prof. Dr. Adi Koesoema Aman, Sp.PK-KH**, sebagai Ketua Departemen Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara karena beliau telah memberikan kesempatan kepada saya sebagai peserta Program Pendidikan Magister dan Pendidikan Dokter Spesialis Patologi Klinik dan telah banyak memberikan bimbingan,

petunjuk, dan pengarahan kepada saya selama mengikuti pendidikan dan dalam melaksanakan penelitian ini sampai selesai.

2. **Prof. DR. dr. Ratna Akbari Ganie, SpPK-KH**, sebagai Ketua Program Studi di Departemen Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara yang memberikan kesempatan kepada saya sebagai peserta Program Magister dan Program Pendidikan Dokter Spesialis Patologi Klinik serta beliau juga telah banyak membimbing, mengarahkan dan memotivasi saya sejak awal pendidikan sampai selesai.
3. **dr. Ricke Loesnihari, M.Ked(Clin-Path), SpPK-K** sebagai pembimbing saya juga sebagai Sekretaris Program Studi di Departemen Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara, yang telah banyak memberikan bimbingan, petunjuk, pengarahan, bantuan dan dorongan selama dalam pendidikan terutama dalam penelitian, proses penyusunan sampai selesainya tesis ini.
4. **DR.dr Juwita Sembiring, Sp.PD-KGEH** sebagai pembimbing II dari Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK-USU/RSUP H. Adam Malik Medan, yang sudah memberikan banyak bimbingan, petunjuk, pengarahan dan bantuan mulai dari penyusunan proposal, selama dilaksanakan penelitian sampai selesainya tesis ini.
5. **Prof. Dr. Herman Hariman, PhD, Sp.PK-KH**, sebagai Sekretaris Departemen Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara yang memberikan bimbingan, pengarahan dan masukan selama saya mulai pendidikan sampai menyelesaikan penulisan tesis ini.
6. **Prof. Dr. Burhanuddin Nasution, Sp.PK-KN, KGEH**, yang banyak memberikan bimbingan dan pengarahan selama pendidikan dan menyelesaikan penulisan tesis ini.
7. Kepada para dosen saya **Dr. Muzahar, DMM, SpPK-K, Dr. Zulfikar Lubis, SpPK-K, Dr. Tapisari Tambunan, SpPK-KH, Dr. Ozar Sanuddin SpPK-K, dr. Farida Siregar SpPK, Dr Nelly Elfrida SpPK,**

Dr. Ida Adhayanti, SpPK, dr. Ginno Tan, PhD, Sp.PK, dan Prof. Iman Sukiman (Alm), SpPK-KH, yang telah banyak memberikan bimbingan dan pelajaran, selama saya mengikuti pendidikan Spesialis Patologi Klinik dan selama penyelesaian tesis ini.

8. Kepada **Drs. Abdul Jalil Amri A. M. Kes** dan **Yustian Sinaga** yang telah memberikan bimbingan, arahan di bidang statistik dari mulai penelitian sampai selesainya tesis saya, terimakasih banyak saya ucapkan.
9. Ucapan terimakasih juga saya ucapkan kepada seluruh **teman-teman sejawat** pada Program Pendidikan Dokter Spesialis Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara. Khususnya kepada sahabat-sahabatku **dr. Juli Pasaribu, dr. Retta Kristina Sihombing, dr. Nuryanti, M.Ked(ClinPath), dr. Maruhum Nur, dr. Marlina, dr. Efi Ramadhani, dr. Evi Musafni, dr. Zulfadli, dr. Darul Amani**, terima kasih atas dukungan kalian semua untuk kebersamaan, pengertian, kisah serta masa-masa indah yang pernah kita jalani bersama sebagai teman seangkatan.
10. Kepada seluruh analis dan pegawai di Instalasi Patologi Klinik RSUP H.Adam Malik Medan, terutama **Kak Indart, Kak Siti, Nancy dan Kak Ellis** yang telah memberikan bantuan selama melakukan penelitian ini. Terimakasih juga saya ucapkan kepada Ibu **Eliyana Ginting, Yanti dan Yoyok**, yang banyak membantu dalam urusan administrasi dibagian Patologi Klinik, serta semua pihak yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu, atas bantuan dan kerja sama yang diberikan kepada saya, sejak mulai pendidikan dan selesainya tesis ini.
11. Hormat dan terimakasih yang sebesar-besarnya kepada **Rektor Universitas Sumatera Utara, Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara, dan Direktur Rumah Sakit Umum Pusat H. Adam Malik Medan**, yang telah memberikan kesempatan dan menerima saya untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis Patologi Klinik dan memberikan kemudahan dalam

menggunakan fasilitas dan sarana Rumah Sakit dalam menunjang pendidikan keahlian yang saya jalani.

12. Hormat dan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada **Bapak Walikota Batam dan Bapak Kepala Dinas Kesehatan Kota Batam** yang telah memberikan izin tugas belajar kepada saya untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis Patologi Klinik di Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara.
13. Terimakasih serta cinta yang tak terhingga saya sampaikan kepada ayahanda **MT. Sinabutar (Alm)** dan ibunda tercinta **Samaria br Malau** yang telah membesarkan, mendidik serta mendorong dan memberikan bantuan serta selalu tanpa bosan-bosannya mendoakan dan mendukung saya. Untuk ibunda khususnya yang begitu banyak membantu saya turut merawat cucu-cucunya selama saya mengikuti pendidikan sehingga saya dapat menyelesaikan pendidikan ini. Tidak ada satu kata pun yang dapat mewakili perasaan ananda atas cinta dan kasih sayang kalian selain ucapan terimakasih. Juga untuk mertua saya **ibunda Uli br. Siregar** terima kasih atas dukungan dan doanya selama saya menjalani pendidikan.
14. Teristimewa kepada suamiku tercinta **dr. Romer Simanungkalit** saya ucapkan terimakasih yang tidak terhingga karena telah mengizinkan saya mengikuti pendidikan ini, mendampingi dengan penuh pengertian, perhatian, kesetiaan, kesabaran, memberikan motivasi dan semangat selama saya mengikuti pendidikan sampai saya dapat menyelesaikan pendidikan ini. Juga buat kedua malaikat kecilku tersayang **Gabriel Nathan Simanungkalit** dan **Giovan Philbert Simanungkalit**, yang menjadi motivasi hidup saya, terimakasih anak-anakku karena kalian begitu pengertian dan maafin mama karena kalian sudah begitu banyak kehilangan waktu dan kasih sayang dari mama terutama dari papa selama mama mengikuti pendidikan ini.

15. Begitu juga kepada abang saya, **Janson Tenri Sinabutar**, adik saya **Novandi Irwin Sinabutar SE**. Abang ipar saya, **Ir. Runding Simanungkalit** dan keluarga, kakak ipar saya **S. Panggabean dan B. Situmorang** dan keluarga, tante **Lortiana br. Malau**, Tulang **Eliakim Malau dan Boni Vancius Malau** dan keluarga, yang memberikan doa, semangat dan motivasi kepada saya selama masa pendidikan ini.

Semoga Tuhan Yang Maha Kuasa senantiasa melimpahkan kasih sayang dan karuniaNya kepada kita semua dan segala budi baik yang telah diberikan mendapat balasan yang lebih lagi dariNya

Akhir kata, penulis mengharapkan semoga penelitian dan karya tulis/ tesis ini dapat bermanfaat bagi kita semua. Amin.

Medan, September 2014

Penulis

dr. Yuliana Sarly Sinabutar

DAFTAR ISI

	Halaman
Lembar Pengesahan Tesis	i
Lembar Penetapan Panitia Penguji	ii
Ucapan Terima Kasih	iii
Daftar Isi	viii
Daftar Tabel	xi
Daftar Grafik.....	xii
Daftar Gambar	xii
Daftar Lampiran	xiii
Daftar Singkatan	xiv
Abstrak	xvi
 BAB 1 PENDAHULUAN	
1.1. Latar Belakang Penelitian	1
1.2. Perumusan Masalah	7
1.3. Hipotesa Penelitian	7
1.4. Tujuan Penelitian	
1.4.1. Tujuan Umum	7
1.4.2. Tujuan Khusus	7
1.5. Manfaat Penelitian	8

BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA

2.1.	Dispepsia	
2.1.1.	Etiologi	9
2.1.2.	Manifestasi Klinis	10
2.2.	Helicobacter pylori.....	12
2.2.1.	Epidemiologi	14
2.2.2.	Transmisi.....	15
2.2.3	Patogenesis	17
2.2.4.	Infeksi H.pylori dan Disfungsi endotel.....	20
2.2.5.	Diagnosis Helicobacter pylori.....	22
2.3.	Dislipidemia.....	29
2.3.1.	Metabolisme Lipid.....	31
2.4.	Kerangka Konsep.....	34

BAB 3 METODE PENELITIAN

3.1.	Desain Penelitian	35
3.2.	Tempat dan Waktu Penelitian	35
3.3.	Populasi Penelitian dan Subyek Penelitian	
3.3.1.	Populasi Penelitian	35
3.3.2.	Subyek Penelitian	36
3.3.3.	Kriteria Inklusi	36
3.3.4.	Kriteria Eksklusi	36
3.4.	Batasan dan Defenisi Operasional.....	37
3.5.	Perkiraan Besar Sampel	38

3.6.	Bahan dan Cara Kerja	
3.6.1.	Bahan dan Pengolahan Sampel.....	39
3.6.2.	Pemeriksaan stool antigen Helicobacter.....	39
3.6.3.	Pemeriksaan sampel darah.....	46
3.7.	Pemantapan mutu.....	48
3.7.1.	Kalibrasi pemeriksaan laboratorium... ..	48
3.7.2.	Kontrol Kualitas pemeriksaan laboratorium.....	49
3.8.	Analisa Data	51
3.9.	Ethical Clearance dan informed Consent	51
3.10.	Kerangka Kerja.....	52
	BAB 4 HASIL PENELITIAN	53
	BAB 5 PEMBAHASAN	57
	BAB 6 KESIMPULAN DAN SARAN	
6.1.	Kesimpulan.. ..	63
6.2.	Saran.....	64
	DAFTAR PUSTAKA	65
	LAMPIRAN	

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 2.1. Criteria Rome III pada dispepsia fungsional	12
Tabel 2.2. Test Diagnostic untuk Helicobacter pylori.....	27
Tabel 2.3. Klasifikasi lipoprotein plasma.....	34
Tabel 3.1. Kontrol kualitas pemeriksaan total kolesterol dan trigliserida.....	50
Tabel 3.2. Kontrol kualitas pemeriksaan HDL-c dan LDL-c	50
Tabel 4.1. Karakteristik kelompok dengan HpSA (+) dan HpSA (-).....	53
Tabel 4.2. Perbedaan Profil Lipid pada pasien dengan HpSA (+) dan HpSA (-).....	55
Tabel 4.3. Perbedaan kadar Profil Lipid pada pasien HpSA (+) dan HpSA (-) ditinjau dari Jenis Kelamin.....	56

DAFTAR GRAFIK

Halaman

Grafik 1. Distribusi profil lipid pada kelompok HpSA (-).....	54
Grafik 2. Distribusi profil lipid pada kelompok HpSA (+).....	54

DAFTAR GAMBAR

Halaman

Gambar 2.1. Helicobacter pylori	13
Gambar 2.2. Scanning mikrograph electron dari H.pylori David Mc carthy photo researches inc.....	13
Gambar 2.3. Mekanisme host terhadap pathogenesis dari infeksi H.pylori.....	21
Gambar 2.4. Urea Breath test.....	24
Gambar 2.5. Struktur dari Lipoprotein.....	32
Gambar 3.1. Prosedur pemeriksaan HpSA.....	45

DAFTAR LAMPIRAN

- Lampiran 1 Lembar Penjelasan kepada Calon Subjek Penelitian
- Lampiran 2 Lembar Persetujuan Setelah Penjelasan
- Lampiran 3 Status Pasien
- Lampiran 4 Ethical clearance
- Lampiran 5 Data dasar pasien
- Lampiran 6 Daftar Riwayat hidup

DAFTAR SINGKATAN

ABC	:	ATP Binding Cassete
AP-1	:	Activity protein 1
Apo	:	Apolipoprotein
ATP	:	Adenosin Triphospat
CE	:	Cholesterol Ester
CagA	:	Cytotoxin Associated Antigen A
CETP	:	CE Transfer Protein
cAMP	:	Cyclic Adenosine Monophosphate
cGMP	:	Cyclic Guanosine Monophosphate
CHOD-PAD	:	Cholesterol Oxidase-Phenazone anti Peroxidase
DNA	:	Deoxiribonucleic Acid
ELISA	:	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
EDCF	:	Endothelium Derived Contracting Factor
EDRF	:	Endothelium Derived Hyperpolarizing Factor
FC	:	Free Cholesterol
GERD	:	Gastroesophageal Reflux Disease
HP	:	Helicobacter pylori
HDL-c	:	High Density Lipoprotein Cholesterol
HpSA	:	Helicobacter pylori Stool Antigen
HTGL	:	Hepatic Triglyserida Lipase
Ig	:	Immunoglobulin
IL	:	Interleukin
IDL	:	Intermediate Density Lipoprotein

LCAT	:	Lecithin Cholesterol Acyltransferase
LDL-c	:	Low Density Lipoprotein Cholesterol
Lp(a)	:	Lipoprotein a
LPL	:	Lipoprotein Lipase
LPS	:	Lipopolisakarida
NCEP AT	:	National Cholesterol Education Program Adult Panel
NEFA	:	Non Esterified Fatty Acid
NF- $\kappa\beta$:	Nuclear Factor-Kappa β
NSAIDs	:	Non Steroidal Anti Inflammatory Drugs
MHC	:	Major Histocompatibility Complex
NO	:	Nitric Okside
PAI	:	Plasminogen Activator Inhibitor
PCR	:	Polimerase Chain Reaction
PG	:	Prostaglandin
PL	:	Phospolipid
PPi	:	Protein Pump inhibitor
SMC	:	Smooth Muscle Cell
SR-BI	:	Scavenger Reseptor class BI
Th	:	T helper
TLR	:	Toll Like receptor
TNF α	:	Tumor Necrosis Factor α
VacA	:	Vacuolating Cytotoxin A
VLDL	:	Very Low Density Lipoprotein
UBT	:	Urea Breath Tests

Peran Infeksi *Helicobacter pylori* Terhadap Profil Lipid pada Pasien Dispepsia Kronik

Yuliana Sarly Sinabutar¹, Ricke Loesnihari¹, Juwita Sembiring²

¹Departemen Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara, Medan.

²Departemen Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara/ RSUP H. Adam Malik Medan

Abstrak

Latar Belakang : *Helicobacter pylori* merupakan bakteri penyebab infeksi kronis di saluran cerna. Berbagai studi meneliti dan mencoba membuktikan bahwa infeksi *H.pylori* juga berperan dalam patogenesis penyakit diluar saluran cerna antara lain penyakit kardiovaskuler. Infeksi oleh *H.pylori* juga diduga menyebabkan perubahan profil lipid yang menjadi faktor resiko semakin meningkatkan kejadian penyakit kardiovaskuler.

Tujuan : Untuk mengetahui peran infeksi *H.pylori* terhadap perubahan profil lipid pada pasien dispepsia Kronik.

Metode : Penelitian ini dilakukan dengan metode observasional analitik dengan pendekatan potong lintang, yang dilakukan di RSUP H.Adam Malik Medan, pada bulan Oktober - Desember 2013. Sampel penelitian adalah pasien yang dinyatakan sebagai dispepsia kronis/berulang yang kemudian diperiksa apakah terinfeksi oleh bakteri *H.pylori* dengan pemeriksaan antigen bakteri tersebut (HpSA) melalui feses dari penderita. Seluruh pasien kemudian dilakukan pemeriksaan profil lipid.

Hasil : Pada penelitian ini didapat hasil adanya perbedaan yang signifikan pada nilai kolesterol total antara HpSA+ ($198,25 \pm 33,52$) dan HpSA- ($176,71 \pm 33,63$) dan nilai Trigliseria antara HpSA+ ($159,96 \pm 59,21$) dan HpSA- ($117,71 \pm 46,09$) dengan $p < 0,05$ sedangkan untuk nilai LDL kolesterol antara HpSA+ ($138,50 \pm 33,86$) dan HpSA- ($122,32 \pm 34,30$) dan nilai HDL-kolesterol antara HpSA+ ($45,61 \pm 17,60$) dan HpSA- ($46,32 \pm 13,89$) dengan $p > 0,05$ tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan .

Kesimpulan : Terdapat perbedaan nilai Kolesterol total dan Trigliserida yang signifikan antara pasien dispepsia kronik yang positif terinfeksi *H.pylori* dengan yang tidak terinfeksi. Sedangkan nilai LDL dan HDL kolesterol tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan.

Kata kunci : dispepsia, infeksi *H.pylori*, profil lipid.

The Role of Helicobacter pylori Infection on Lipid Profile in Chronic Dyspepsia Patients

Yuliana Sarly Sinabutar¹, Ricke Loesnihari¹, Juwita Sembiring²

¹Department of Clinical Pathology, Medical School of Sumatera Utara University / H.Adam Malik Hospital, Medan.

²Department of Internal Medicine, Medical School of Sumatera Utara University / H.Adam Malik Hospital, Medan

ABSTRACT

Background : Helicobacter pylori cause of chronic infections in the gastrointestinal tract. Various studies researching to prove that H. pylori infection also play a role in the pathogenesis of disease outside of the gastrointestinal tract such as cardiovascular disease. Infection by H. pylori is thought to cause changes in serum level of lipid which will further increase the incidence of cardiovascular disease

Objective: To find out the role of H. pylori infection on changes in lipid profiles in patients with chronic dyspepsia

Method : This analitical cross sectional study was conducted in H. Adam Malik Hospital Medan in October – December 2013. The samples were chronic dyspepsia patients then examined whether infected by H. pylori bacteria with bacterial antigen test (HpSA) in the feces of patients. All patients were then examined the lipid profiles

Result : In this study, there are significant differences in Total cholesterol level between HpSA+ (198,25±33,52) and HpSA-(176,71±33,63) and Triglyserides level between HpSA+ (159,96±59,21) and HpSA - (117,71±46,09) with p <0.05, while LDL level between HpSA+ (138,50±33,86) and HpSA-(122,32±34,30) and HDL level between HpSA + (45,61±17,60) and HpSA - (46,32±13,89) with P >0.05 did not show significant differences.

Conclusion : There are significant differences in Total cholesterol and Triglyserides, between chronic dyspeptic patients infected H.pylori compared with uninfected. Found an increases in Total cholesterol and Triglyserides value in patients with chronic dyspepsia are infected with H.pylori than those not infected, whereas LDL and HDL value did not show significant differences

Key word : dyspepsia, H.pylori infection, Lipid Profile