

Artikel asli

KORELASI ANTARA DERAJAT GASTRITIS DAN RASIO PEPSINOGEN I/II PADA PENDERITA GASTRITIS KRONIS

I Wayan Darya, I Dewa Nyoman Wibawa
Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK Unud/RSUP Sanglah Denpasar
e-mail: daryawayan@yahoo.co.id

ABSTRACT

CORRELATION BETWEEN GRADE OF GASTRITIS AND PEPSINOGEN I/II RATIO IN CHRONIC GASTRITIS PATIENTS

Chronic gastritis is a histopathological entity characterized by chronic inflammation of the stomach mucosa. Chronic gastritis tend to damage stomach mucosa and be atrophy sequence to change gastric physiology. Pepsinogen (PG) can be used as 'serologic biopsy,' as clinical application for evaluating gastric inflammations. The different cellular origins of PG I and PG II are important because alteration in their serum concentration can be correlated with some histological gastric anomalies. To determine the correlation between grade of gastritis and PG I/II ratio (PGR) in chronic gastritis patients, we conducted an analytic cross sectional study in 64 gastritis patients whom enrolled consecutively. Gastric mucosal of dyspeptic patients who had upper gastrointestinal endoscopy biopsy 2 at antrum and 2 at corpus were examined histologically using the Updated Sydney System (USS) by two pathologists independently, and also the serum examined for PG I, PG II, and IgG H. pylori. Degree of gastritis was counted with the USS method. Pepsinogen examination used ELISA method, however IgG H. pylori examination used immunochromatographic test (ICT) method with local reagen. H. pylori positive if serologically H. pylori positive and or histologically H. pylori positive. Interobserver agreement for histopatology abnormalities were examined by using kappa test. The difference PGR and severity of gastritis between subjects with H. pylori positive and H. pylori negative were identified by using Mann-Whitney U test. Correlation between the severity of gastritis and PGR was identified by using spearman's test and the effect of total USS score and H. pylori to PGR was identified by using dummy regression, also to know the effect of PGR and H. pylori to total USS score was identified by using dummy regression. P value of less than 0.05 was considered statistically significant. There were 64 chronic gastritis whom mean age 45.9 ± 15.5 year, consisted of 44 male and 20 female. The level of PG I $218.70 (53,90 - 530.00) \mu\text{g/L}$, PG II $15.72 (2.84 - 59.25) \mu\text{g/L}$, dan PGR $12.66 (28.97 - 5.80)$. Interobserver agreement of gastric histologic examination shown moderate to substantial criteria ($\kappa = 0.590 - 0.795$) with polymorphonuclear activity $\kappa = 0.795$, glandular atrophy $\kappa = 0.591$, density of H. pylori $\kappa = 0.727$, chronic inflammation $\kappa = 0.629$, and intestinal metaplasia $\kappa = 0.778$. The frequency of abnormalities gastric mucosa as infected H. pylori 28.1%, inflammation 100.0%, polymorphonuclear activity 22.8%, atrophy 37.5%, and intestinal metaplasia 6.2%. Total USS score from 1 to 9 and most of them had score 1 and 2 with frequency 17 (26,6%) and 15 (24,4%) respectively. Subjects with H. pylori infection had lower PGR than uninfected subjects ($11.2 \pm 4.3 \mu\text{g/L}$ vs $15.0 \pm 5.1 \mu\text{g/L}$, $p = 0.001$; Mann-Whitney U test), and also subjects with H. pylori infection had higher severity of gastritis than uninfected subjects either degree of inflammation, activity polymorphonuclear, and atrophy ($p = 0.000$, $p = 0.004$, $p = 0.041$ respectively; Mann-Whitney U test). There was significant inversed correlation between total USS score and PGR ($r = -0.470$, $p < 0.0001$; Spearman's tes). Significant effect of total USS score and positivity H. pylori to PGR ($F = 7.015$, p

= 0.002; dummy regression), but only coefficient of total USS score significantly ($t = -2.030$, $p = 0.047$), however positivity H. pylori didn't influence PGR significantly ($t = -1.199$, $p = 0.235$). Total USS score influences PGR as much as 15,4% (adjusted $R^2 = 0.154$, $F = 12.504$, $p = 0.001$; linier regression) with regression coefficient $-0,933$ ($t = -3.536$, $p = 0.001$). H. pylori serology and PGR can be used to determine total USS score significantly ($F = 9.498$, $p < 0.0001$; dummy regression) and both of regression coefficient were significant ($t = -3.417$, $p = 0.001$; $t = 2.360$, $p = 0.021$ respectively; dummy regression) how ever can be made 'serologic biopsy' with formula 'total USS score = $6.786 - 0.169 \cdot PGR$ ' for H. pylori positive subjects and 'total USS score = $5.258 - 0.169 \cdot PGR$ ' for H. pylori negative subjects. In conclusion that there was a significant inversed correlation between total USS score and PGR, formula 'serologic biopsy' to determine total USS score were 'total USS score = $6.786 - 0.169 \cdot PGR$ ' for H. pylori positive subjects and 'total USS score = $5.258 - 0.169 \cdot PGR$ ' for H. pylori negative subjects.

Key words: Chronic gastritis, USS score, H. pylori, PGR, serologic biopsy

PENDAHULUAN

Gastritis merupakan inflamasi dari mukosa gaster. Gastritis dapat disebabkan oleh infeksi *Helicobacter pylori* (H. pylori), refluks empedu, anti-inflamasi non-steroid, autoimunitas, respon alergi.^{1,2} H. pylori merupakan infeksi utama di lambung dan merupakan penyebab tersering lebih dari 80% dari gastritis.³ Gastritis kronis cenderung mengalami perubahan menjadi atrofi mukosa gaster yang selanjutnya menimbulkan perubahan fisiologi gaster. Kondisi-kondisi ini nyata ditunjukkan pada *Helicobacter-associated gastritis*, walaupun atrofi mukosa dan metaplasia intestinal juga terjadi pada gastritis kronis yang lama oleh penyebab yang lain.⁴

Gastritis kronis berkelanjutan dapat menimbulkan komplikasi ulkus peptikum, gastritis kronis atrofi, dan selanjutnya dapat menimbulkan kanker lambung.^{1,5} Yang paling ditakuti dari gastritis adalah terjadinya kanker lambung. Risiko kanker lambung tidak hanya pada gastritis kronis atrofik, tetapi juga pada gastritis kronis non-atrofik dan besarnya risiko tergantung pada luasnya gastritis.⁶

Keluhan paling banyak gastritis kronis berupa nyeri perut atau tidak nyaman. Keluhan lainnya adalah perut kembung, mual, muntah, atau rasa penuh atau terbakar di perut bagian atas. Keluhan-keluhan ini

merupakan gambaran keluhan dispepsia. Hubungan histologi gastritis dan gejala dispepsia belum baku.⁴

Pemeriksaan endoskopi tidak sepenuhnya dapat membantu pasien dispepsia jika tidak disertakan dengan pemeriksaan histopatologi dari jaringan biopsi gaster. Pada penelitian yang dilakukan oleh Biasco, *et al.*⁷ terhadap 81 pasien dispepsia didapatkan 49% pasien dengan pemeriksaan endoskopi normal ternyata secara histopatologis memberikan gambaran gastritis. Pada ulkus peptikum didapatkan gambaran histopatologi gastritis kronis. Ulkus gaster sering dijumpai di distal *antrofundal junction* dimana gastritis dan perubahan atrofi terjadi paling ekstensif. Kondisi ini secara tidak langsung menerangkan bahwa gastritis mengawali dan merupakan predisposisi terjadinya ulkus.⁶ Pola dan distribusi gastritis menentukan jenis ulkus peptikum. Pola gastritis predominan antral merupakan predisposisi menjadi ulkus duodenum. Sedangkan pasien dengan pola gastritis predominan korpus dan atrofi multifokal cenderung menjadi ulkus gaster.^{5,8} Zhang *et al.*² melaporkan bahwa terjadi peningkatan persentase inflamasi kronik, aktivitas inflamasi, atrofi kelenjar dan metaplasia intestinal secara berurutan pada kasus gastritis superfisial, gastritis erosive, erosi gaster, ulkus gaster, dan kanker lambung dini baik pada kasus yang disertai infeksi H. pylori maupun tidak.⁹ Luas dan

beratnya gastritis secara obyektif dapat dilihat melalui pemeriksaan histopatologi yang sudah disepakati menggunakan USS yang menilai lima parameter gradasi dari densitas *H. pylori*, aktifitas polimorfonuklear, atrofi kelenjar dan metaplasia intestinal. Tetapi dengan kemajuan dibidang biomolekuler, kerusakan pada mukosa gaster dinilai dengan menggunakan pemeriksaan non-invasif. Pada tahun 1982 Samloff membuat konsep bahwa pepsinogen (PG) dapat digunakan sebagai “biopsi serologi” untuk mengetahui adanya inflamasi mukosa gaster.¹⁰ Pepsinogen yang merupakan prekursor dari pepsin, merefleksikan jumlah sel *chief* dan dapat dideteksi dalam cairan gaster (*gastric juice*), plasma dan urin.^{11,12} Pepsinogen manusia merupakan pro-enzim yang inaktif dari enzim-enzim pencernaan asal dari pepsin yang berasal dari mukosa gaster dan dapat diklasifikasikan secara biokimia dan imunologis kedalam dua tipe yang berbeda yaitu pepsinogen (PG) I dan PG II (PG I disebut juga PG A sedangkan PG II disebutkan juga PG C). PG I diproduksi oleh sel *chief* dan sel leher mukosa dalam kelenjar-kelenjar fundus dan korpus, sedangkan PG II diproduksi pada sel ini, serta juga oleh sel-sel kelenjar pilorus dan kelenjar Brunner’s.¹³⁻¹⁵ Perbedaan asal sel PG I dan PG II merupakan hal yang penting karena perubahan pada konsentrasi kedua enzim ini berkorelasi dengan abnormalitas histologi pada mukosa gaster.⁷

Belum ada data tentang hubungan beratnya gastritis dengan rasio pepsinogen I/II di Indonesia. Berdasarkan latar belakang tersebut maka peneliti melakukan penelitian potong lintang analitik untuk mengetahui korelasi kelainan histopatologi gastritis dengan rasio pepsinogen I/II pada pasien gastritis kronis. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui besarnya korelasi antara derajat gastritis dan rasio pepsinogen I/II pada penderita gastritis kronis dan memformulasikan ‘biopsi serologi’ serum rasio pepsinogen I/II dan serologi IgG *H. pylori* untuk memprediksi derajat gastritis kronis.

BAHAN DAN CARA

Penelitian ini merupakan studi potong lintang analitik dengan menggunakan populasi terjangkau penderita gastritis kronis yang datang ke Rumah Sakit Sanglah Denpasar baik yang dirawat secara poliklinis, maupun yang memerlukan rawat nginap. Sampel penelitian dipilih secara *consecutive sampling*, yaitu dengan memakai semua penderita gastritis yang memenuhi kriteria sebagai sampel, hingga mencapai jumlah yang direncanakan. Kriteria inklusi penelitian ini adalah (1) penderita dispepsia dewasa (umur >12 tahun) yang mengalami gastritis kronis dan (2) bersedia mengikuti prosedur penelitian, sedangkan kriteria eksklusi adalah (1) pernah mendapat terapi eradikasi *H. pylori* dalam 6 bulan terakhir, atau sedang dalam terapi antibiotika yang lazim dipakai dalam terapi eradikasi, (2) sedang dalam terapi dengan menggunakan obat golongan kolinergik, (3) sedang dalam terapi dengan menggunakan obat golongan antikolinergik, (4) sedang dalam terapi dengan menggunakan obat golongan adrenergik, (5) sedang dalam terapi dengan obat golongan *H2-receptor blocker*, (6) sedang dalam terapi dengan menggunakan obat golongan penyekat pompa proton, (7) riwayat operasi lambung yang menghilangkan sebagian mukosa gaster seperti gastrektomi parsial, dan (8) pemeriksaan histopatologi gaster menunjukkan mukosa normal. Sebagai variabel bebas teoritik pada penelitian ini adalah derajat gastritis yang ditentukan dengan pemeriksaan histopatologi dengan pengecatan Hematoksilin-Eosin dan Giemsa dan diperiksa oleh ahli patologi Bagian Patologi Anatomi FK Unud/RSUP Sanglah Denpasar. Derajat gastritis diperiksa sesuai panduan USS² yang meliputi (1) derajat densitas *H. pylori*, (2) derajat inflamasi kronik, (3) derajat aktivitas polimorfonuklear, (4) derajat atrofi, dan (5) derajat metaplasia intestinal yang masing-masing memiliki skor 0 sampai 3 dan besarnya derajat gastritis ditentukan penjumlahan kelima skor USS tersebut.¹⁶

Untuk menilai reliabilitas/keandalan gradasi gastritis pada penelitian ini maka akan dilakukan uji kappa untuk melihat kesesuaian antar pemeriksa (*inter-observer agreement*) terhadap gradasi gastritis setelah beberapa sampel biopsi terkumpul.^{17,18}

Variabel tergantung teoritik pada penelitian ini adalah rasio kadar pepsinogen I dan II serum, yang kadarnya diukur dengan metode ELISA (Biohit). Rasio pepsinogen I/II dihitung dengan cara kadar pepsinogen I serum dibagi dengan kadar pepsinogen II serum. Variabel kendali pada penelitian ini adalah makanan yang mengandung protein, pemakaian obat golongan kolinergik, anti kolinergik, golongan adrenergik, penyekat pompa proton, *H2-receptor blocker*, obat riwayat operasi lambung, serta infeksi *H. pylori*. Sedangkan variabel rambang adalah kadar CCK-8, glukagon dan somatostatin serum. Pada penelitian ini kadar CCK-8, glukagon dan somatostatin serum tidak diperiksa karena alasan keterbatasan dana dan sarana. Prosedur penelitian ini adalah peneliti meminta izin kepada Direktur Utama dan Komite Etik Rumah Sakit Sanglah, serta menjalin kerjasama dengan kepala ruangan dan poliklinis penyakit dalam. Pengambilan sampel penelitian dilakukan secara *consecutive sampling* terhadap semua penderita dispepsia yang mengalami gastritis kronis yang memenuhi kriteria inklusi dan tidak memenuhi kriteria eksklusi. Penderita dispepsia rawat jalan/inap diberi penjelasan tentang manfaat dan tujuan penelitian, serta risiko yang mungkin dialami, bila penderita menyatakan bersedia secara sukarela untuk ikut sebagai sampel penelitian, kemudian diminta menandatangani *informed consent*, dan selanjutnya penderita diminta puasa selama 10 jam dan kemudian dilakukan pengambilan darah vena 10 ml untuk selanjutnya dilakukan pemeriksaan IgG anti *H. pylori*, kadar pepsinogen I dan II serum.

Analisa data meliputi dari data hasil histopatologi dihitung jumlah skor USS berdasarkan skala visual analog *The Updated Sydney System*. Dari data pepsinogen

I dan II dihitung rasio pepsinogen I/II. Untuk melihat normalitas sebaran data dari gradasi histopatologi dan rasio pepsinogen I/II dilakukan uji Kolmogorov-Smirnov. Analisis untuk melihat perbedaan nilai rasio pepsinogen I/II dan gradasi gastritis pada subyek terinfeksi *H. pylori* dengan subyek yang tidak terinfeksi *H. pylori* digunakan *Mann-Whitney U*. Analisis untuk mengetahui hubungan antara gradasi histopatologi gastritis dengan rasio pepsinogen I/II dilakukan dengan menggunakan uji korelasi ngan uji Spearman pada tingkat kemaknaan $p < 0,05$. Untuk mengetahui pengaruh infeksi *H. pylori* terhadap kadar rasio pepsinogen I/II dilakukan uji regresi *dummy*.¹⁹ Untuk menguji prediksi serologi *H. pylori* dan rasio pepsinogen I/II terhadap jumlah skor USS dilakukan uji regresi *dummy*. Semua analisis statistik penelitian ini dikerjakan dengan bantuan komputer.

HASIL PENELITIAN

1. Karakteristik sampel

Dari 64 orang penderita gastritis kronis yang diteliti, didapatkan rerata umur penderita adalah $45,9 \pm 15,5$ tahun, yang terdiri dari 44 orang (68,8%) laki-laki dan 20 orang (31,3%) wanita. Usia termuda adalah 19 tahun dan tertua 90 tahun.

Tabel 1. Karakteristik dasar penderita gastritis kronis

Karakteristik	Nilai
Laki/Perempuan	44/20
Umur (tahun) (rerata \pm SD)	45,9 \pm 15,5
Gambaran Endoskopi	
Gastroduodenal (%)	
Gastritis superfisialis	47 (73,4%)
Gastritis erosiva	9 (14,1%)

Ulkus duodenum	2 (3,1%)
Ulkus gaster	5 (7,8%)
Tumor gaster	1 (1,6%)
IgG anti H. pylori positif (%)	12 (18,8%)
Kadar pepsinogen	
Median kadar pepsinogen I (minimum-maksimum)	218,70 (53,90 – 530,00) $\mu\text{g/L}$
Median kadar pepsinogen II (minimum-maksimum)	15,72 (2,84 – 59,25) $\mu\text{g/L}$
Median rasio pepsinogen I/II (minimum-maksimum)	12,66 (28,97 – 5,80)
Median jumlah skor USS (minimum-maksimum)	2,50 (1 – 9)

Kelainan endoskopi gastroduodenal tampak adanya gastritis superfisialis, gastritis erosiva, ulkus gaster, ulkus duodenum, serta tumor gaster, dengan kelainan yang terbanyak berupa gastritis superfisialis sebanyak 47 kasus (73,4%). Infeksi H. pylori berdasarkan pemeriksaan serologi didapatkan sebanyak 12 subyek (18,8%) dan berdasarkan pemeriksaan histopatologi sebanyak 18 subyek (28,1%), serta secara keseluruhan terinfeksi H. pylori berdasarkan pemeriksaan serologi dan atau pemeriksaan histopatologi sebanyak 25 subyek (39,1%), dan subyek yang terinfeksi H. pylori berdasarkan pemeriksaan serologi dan pemeriksaan histopatologi sebanyak 5 subyek (7,8%). Karakteristik dasar sampel dapat dilihat pada tabel 1.

Pada pemeriksaan serum pepsinogen didapatkan kadar pepsinogen I dengan median 218,70 (53,90 – 530,00) $\mu\text{g/L}$, kadar pepsinogen II dengan median 15,72 (2,84 – 59,25) $\mu\text{g/L}$, dan rasio pepsinogen I/II dengan median 12,66 (5,80 – 28,97) seperti terlihat pada tabel 1.

2. Gambaran histopatologi

2.1 *Interobserver agreement*

Pemeriksaan histopatologi jaringan gaster menggunakan pengecatan H&E dan giemsa. Pada pemeriksaan histopatologi gaster pada 18 sediaan pertama dilakukan pemeriksaaan oleh dua ahli patologi dengan menilai derajat gastritis sesuai panduan USS didapatkan nilai kappa terbaik pada pemeriksaan derajat aktivitas polimorfonuklear dengan nilai $\kappa = 0,79$, sedangkan *interobserver agreement* terendah terjadi pada pemeriksaan derajat atrofi dengan nilai $\kappa = 0,59$ Pemeriksaan terhadap densitas kuman H. pylori dengan nilai $\kappa = 0,72$, derajat inflamasi dengan nilai $\kappa = 0,62$, dan derajat metaplasia intestinal dengan nilai $\kappa = 0,77$.

2.2 Gradasi pemeriksaan histopatologi

Dari pemeriksaan histopatologi berdasarkan USS didapatkan semua sampel mengalami gastritis kronis (mengalami inflamasi), ditemukan kuman H. pylori sebanyak 18 subyek (28,9%), gastritis kronis aktif (aktivitas polimorfonuklear) sebanyak 21 (22,8%), mengalami atrofi mukosa gaster sebanyak 24 (37,5%) dan mengalami metaplasia intestinal sebanyak 4 (6,2%).

Tabel 2. Frekuensi dan gradasi gambaran histopatologi gaster berdasarkan USS

Histopatologi gaster	Jumlah N (%)	Gradasi (rerata \pm SD)
H. pylori	18 (28,1%)	0,39 \pm 0,72
Inflamasi	64 (100,0%)	1,86 \pm 0,83
Aktivitas polimorfonuklear	21 (22,8%)	0,47 \pm 0,75
Atrofi	24 (37,5%)	0,45 \pm 0,66
Metaplasia intestinal	4 (6,2%)	0,08 \pm 0,32

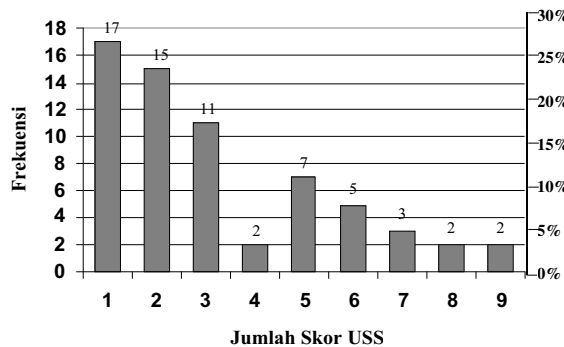
Kalau dilihat status H. pylori terhadap beratnya gastritis seperti terlihat pada tabel 3, pada subyek den-

gan *H. pylori* positif tampak derajat gastritis lebih berat daripada subyek tanpa infeksi *H. pylori* baik derajat inflamasi ($2,36 \pm 0,75$ vs $1,54 \pm 0,72$), aktivitas polimorfonuklear ($0,84 \pm 0,94$ vs $0,23 \pm 0,48$), derajat atrofi ($0,68 \pm 0,80$ vs $0,31 \pm 0,52$), dan derajat metaplasianya ($0,12 \pm 0,44$ vs $0,05 \pm 0,22$). Perbedaan ini secara statistik bermakna pada derajat inflamasi ($p=0,000$; uji *Mann-Whitney U*), aktivitas polimorfonuklear ($p=0,004$; uji *Mann-Whitney U*), dan atrofi ($p=0,041$; uji *Mann-Whitney U*), sedangkan pada derajat metaplasia intestinal secara statistik tidak bermakna ($p=0,623$; uji *Mann-Whitney U*).

Tabel 3. Gradasi gambaran histopatologi gaster berdasarkan ada tidaknya *H. pylori*

Histopatologi gaster	Gradasi (rerata±SD)		p
	<i>H. pylori</i> positif	<i>H. pylori</i> negatif	
Inflamasi	$2,36 \pm 0,75$	$1,54 \pm 0,72$	0,000
Aktivitas polimorfonuklear	$0,84 \pm 0,94$	$0,68 \pm 0,80$	0,004
Atrofi	$0,12 \pm 0,44$	$0,23 \pm 0,48$	0,041
Metaplasia intestinal	$0,31 \pm 0,52$	$0,05 \pm 0,22$	0,623

Sedangkan jumlah skor USS (penjumlahan dari seluruh derajat kelainan pada histologi gaster sesuai USS) maka paling banyak penderita dengan skor satu dan dua masing-masing 17 subyek (26,6%) dan 15 (24,4%) subyek serta jumlah skor tertinggi adalah 9, seperti terlihat pada gambar 1.



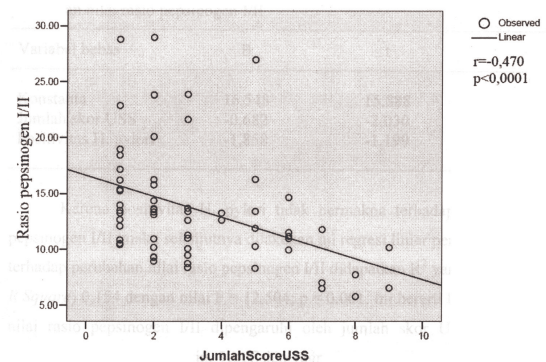
Gambar 1. Frekuensi dan persentase jumlah skor USS

3. Korelasi antara derajat gastritis dan rasio pepsinogen I/II

Pada tabel 4 terlihat bahwa semakin tinggi skor gastritis berdasarkan USS didapatkan nilai median rasio pepsinogen I/II semakin menurun. Korelasi antara jumlah skor USS derajat gastritis dengan rasio pepsinogen I/II didapatkan secara bermakna berkorelasi negatif sedang ($r = -0,470$, $p < 0,0001$; uji Spearman). Jadi terjadi hubungan yang terbalik dimana semakin tinggi jumlah skor USS semakin rendah nilai rasio pepsinogen I/II seperti terlihat pada gambar 2.

Tabel 4. Jumlah skor USS dan nilai rasio pepsinogen I/II

Jumlah skor USS	Nilai rasio pepsinogen I/II Median (maksimum-minimum)
1	15,27 (10,43 – 28,79)
2	13,59 (8,95 – 28,97)
3	11,29 (8,39 – 23,86)
4	12,96 (12,64 – 13,28)
5	11,92 (8,32 – 26,98)
6	11,19 (9,97 – 14,68)
7	7,03 (6,52 – 11,80)
8	6,77 (5,80 – 7,75)
9	8,37 (6,56 – 10,18)



Gambar 2. Diagram hubungan antara jumlah skor USS dan rasio pepsinogen I/II

Nilai rasio pepsinogen I/II subyek yang terinfeksi *H. pylori* lebih rendah daripada subyek yang tidak terinfeksi *H. pylori* ($11,2 \pm 4,3 \mu\text{g/L}$ vs $15,0 \pm 5,1 \mu\text{g/L}$) dan perbedaan ini secara statistik bermakna ($p = 0,001$; uji *Mann-Whitney U*).

Untuk melihat besarnya pengaruh infeksi *H. pylori* terhadap nilai rasio pepsinogen I/II selain karena pengaruh jumlah skor USS maka dilakukan uji regresi *dummy*. Pada model dengan memasukkan jumlah skor USS dan positività *H. pylori* sebagai variabel bebas terhadap nilai rasio pepsinogen I/II sebagai variabel tergantung didapatkan nilai $F = 7,015$ dan $p = 0,002$, jadi jumlah skor USS bersama dengan status positività *H. pylori* secara bermakna berpengaruh terhadap perubahan nilai rasio pepsinogen I/II. Tetapi hanya koefisien regresi dari jumlah skor USS yang bermakna mempengaruhi perubahan nilai rasio pepsinogen I/II (uji regresi *dummy*; $t = -2,030$, $p = 0,047$), sedangkan koefisien regresi dari positività *H. pylori* tidak bermakna (uji regresi *dummy*; $t = -1,199$, $p = 0,235$) seperti terlihat pada tabel 5.

Tabel 5. Koefisien regresi positività *H. pylori* dan jumlah skor USS terhadap perubahan nilai rasio pepsinogen I/II

Variabel bebas	B	t	p
Konstanta	16,548	15.888	0,000
Jumlah skor USS	-0,682	-2,030	0,047
Positivitas <i>H. pylori</i>	-1,858	-1,199	0,235

Karena positività *H. pylori* tidak bermakna terhadap perubahan nilai rasio pepsinogen I/II maka selanjutnya dilakukan uji regresi linier pengaruh jumlah skor USS terhadap perubahan nilai rasio pepsinogen I/II didapatkan R^2 yang disesuaikan (*adjusted R Square*) 0,154 dengan nilai $F = 12,504$; $p = 0,001$. Ini berarti

bahwa 15,4% perubahan nilai rasio pepsinogen I/II dipengaruhi oleh jumlah skor USS, sedangkan sisanya dipengaruhi oleh faktor lain. Koefisien regresi dari jumlah skor USS sebesar -0,933 secara statistik bermakna ($t = -3,536$, $p = 0,001$). Ini berarti setiap penambahan 1 jumlah skor USS akan menurunkan nilai rasio pepsinogen I/II sebesar 0,933.

Untuk membuat formulasi 'biopsi serologi' untuk memprediksi terhadap derajat beratnya gastritis dengan menggunakan data serologi IgG *H. pylori* dan rasio pepsinogen I/II, dengan menggunakan serologi IgG *H. pylori* dan rasio pepsinogen I/II sebagai variabel bebas dan jumlah skor USS sebagai variabel tergantung didapatkan secara statistik bermakna serologi IgG *H. pylori* dan rasio pepsinogen I/II mempengaruhi jumlah skor USS (uji regresi *dummy*, $F = 9,498$, $p < 0,0001$). Koefisien regresi rasio pepsinogen I/II sebesar -0,169 dan koefisien regresi serologi *H. pylori* sebesar 1,528 dan kedua koefisien regresi ini secara statistik bermakna ($t = -3,417$, $p = 0,001$; $t = 2,360$, $p = 0,021$ secara berurutan) seperti terlihat pada tabel 6. Jadi kedua koefisien regresi ini, koefisien regresi serologi *H. pylori* dan rasio pepsinogen I/II, dapat dipergunakan untuk memprediksi derajat beratnya gastritis berdasarkan jumlah skor USS.

Tabel 6. Koefisien regresi serologi *H. pylori* dan nilai rasio pepsinogen I/II terhadap perubahan jumlah skor USS

Variabel bebas	B	t	p
Konstanta	5,258	7,124	0,000
Rasio pepsinogen I/II	-0,169	-3,417	0,001
Serologi <i>H. pylori</i>	1,528	2,360	0,021

Model persamaan yang dikembangkan sesuai dengan koefisien regresi (tabel 5.6) adalah: 'Jumlah skor USS = $5,258 - 0,169 \cdot \text{rasio pepsinogen I/II} + 1,528 \cdot \text{positività serologi } H. pylori$ ', sehingga untuk subyek yang serologi

H. pylori positif (*dummy* = 1) berlaku persamaan:

'Jumlah skor USS = 6,786 – 0,169.rasio pepsinogen I/II'

sedangkan untuk subyek yang serologi H. pylori negatif (*dummy* = 0) berlaku persamaan:

'Jumlah skor USS = 5,258 – 0,169.rasio pepsinogen I/II'.

Jadi setiap satu nilai rasio pepsinogen I/II akan menurunkan jumlah skor USS sebesar 0,169 dan setiap subyek dengan serologi H. pylori positif akan meningkatkan jumlah skor USS sebesar 1,528.

PEMBAHASAN

1. Karakteristik

Pada penelitian ini gastritis kronis ditegakkan melalui pemeriksaan histopatologi penderita dispepsia yang melakukan pemeriksaan endoskopi gastroduodenal dan dilakukan biopsi. Pada penelitian ini subyek lebih banyak laki-laki (68,8%) dibandingkan wanita (31,3%). Penelitian ini konsisten dengan penelitian lainnya dimana subyek laki-laki lebih banyak daripada wanita.²⁰⁻²²

Di negara barat, keluhan-keluhan gastritis kronik diketahui sebagai salah satu penyebab kerugian yang besar secara ekonomi karena biaya pemeriksaan/tindakan diagnostik dan pengobatan yang harus dikeluarkan maupun akibat angka absensi dan penurunan produktifitas yang ditimbulkannya.⁴ Hal ini terutama terjadi pada pasien gastritis kronis pada usia produktif. Hal ini sesuai dengan hasil penelitian ini yang mendapatkan rerata umur penderita adalah $45,9 \pm 15,5$ tahun.

Gambaran endoskopi pada penelitian ini bervariasi berupa gastritis superfisialis, gastritis erosiva, ulkus gaster, ulkus duodenum, serta tumor gaster, dengan kelainan yang terbanyak berupa gastritis superfisialis sebanyak 47 kasus (73,4%). Kawai *et al.*²² juga mendapatkan gambaran gastritis superfisialis terbanyak (47,2%) pada gambaran endoskopi pasien dengan

gastritis-H. pylori, gambaran endoskopi lainnya berupa ulkus gaster 20,5%, ulkus duodenum 13,8%, ulkus gastroduodenal 9,4%, dan tumor gaster 8,8%.

Konsentrasi serum pepsinogen pada individu sehat relatif konstan tetapi bervariasi antar individu. Sehingga penilaian rasio pepsinogen I/II lebih penting dibandingkan penilaian nilai absolut PG I dan PG II karena masing-masing diproduksi oleh lokasi sel yang berbeda. Samloff *et al.* melaporkan kadar pepsinogen I pada orang sehat rerata 74,3 ng/mL dengan rentang 28,0 – 141,0 ng/mL, Matzku *et al.*¹³ melaporkan rerata kadar pepsinogen II pada orang sehat 20,3 ng/mL dengan rentang 3,9 – 87,4 ng/mL. Pada penelitian ini, pada penderita gastritis kronis, didapatkan kadar serum pepsinogen I dengan median 218,70 (53,90 – 530,00) $\mu\text{g/L}$, kadar pepsinogen II dengan median 15,72 (2,84 – 59,25) $\mu\text{g/L}$, dan rasio pepsinogen I/II dengan median 12,66 (5,80 – 28,97). Qin *et al.*¹² mendapatkan kadar pepsinogen I pada ulkus duodenum $103,17 \pm 21,42 \mu\text{g/L}$, ulkus gaster $78,88 \pm 17,99 \mu\text{g/L}$, dan rasio pepsinogen I/II $6,78 \pm 1,58$ pada ulkus duodenum dan $5,38 \pm 1,98$ pada ulkus gaster. Sumandi²³ melaporkan rerata kadar pepsinogen II pada penderita dispepsia $6,34 \pm 3,90 \text{ ng/mL}$ dengan nilai rentang 3,01–21,79 ng/mL. Rasio pepsinogen I/II sering digunakan sebagai petanda serologi adanya gastritis atrofik dengan nilai yang berbeda-beda pada negara yang berbeda, di Jepang Kiyohira *et al.*²⁴ menggunakan *cut-off point* PGR <3, di Cina Wu *et al.*²⁵ menggunakan *cut-off point* PGR <8,1, di Inggris Sitas *et al.*²⁶ menggunakan PGR dengan *cut-off point* 1,5 dikombinasi dengan serologi H. pylori sebagai pemilah adanya gastritis atrofik. Pada studi ini didapatkan kadar PGR lebih tinggi dibandingkan studi-studi lainnya di luar negeri, sementara belum ada data nilai PGR pada studi di dalam negeri.

2. Gambaran histopatologi

Evaluasi kelainan mukosa gaster disepakati secara

internasional dengan menggunakan USS yang menilai lima parameter yaitu densitas *H. pylori*, derajat inflamasi, derajat aktivitas polimormonklear, derajat atrofi, dan adanya metaplasia intestinal.^{2,27} Diagnosis secara histologi gastritis *H. pylori* yang 'reliabel' dan benar sangat dipengaruhi oleh kondisi klinis praktis sebagai indikator untuk terapi. Pada penelitian ini dilakukan uji kappa terhadap 18 sampel jaringan gaster yang dievaluasi oleh 2 ahli patologi yang saling tidak mengetahui hasil evaluasi seawatnya, evaluasi menggunakan panduan USS. Uji kappa tertinggi pada penilaian derajat aktivitas polimorfonuklear dengan nilai $\kappa = 0,795$, hasil yang tinggi juga didapatkan pada studi El-Zimaity *et al.* ($\kappa = 0,80$), tetapi hasil yang lebih rendah didapatkan pada studi oleh Aydin *et al.*²⁸ ($\kappa = 0,44$). Sedangkan uji kappa yang terendah pada studi ini adalah derajat atrofi dengan nilai $\kappa = 0,591$. Pada beberapa studi menunjukkan bahwa walaupun dengan pemeriksaan oleh ahli patologi gastrointestinal yang berpengalaman pun masih didapatkan *interobserver agreement* terhadap derajat atrofi masih rendah. Aydin *et al.* mendapatkan $\kappa = 0,31$, studi Fiocca *et al.* mendapatkan dengan nilai $\kappa = 0,42$ dan $\kappa = 0,51$ pada studi Andrew *et al.* dan $\kappa = 0,49$ pada studi Chen *et al.*^{28,29} Reliabilitas pemeriksaan metaplasia intestinal dan atrofi sangatlah penting karena perubahan-perubahan ini diasosiasikan dengan peningkatan risiko kanker gaster.⁶ Pada penelitian ini didapatkan *interobserver agreement* terhadap derajat metaplasia intestinal dengan nilai $\kappa = 0,778$, konsisten dengan studi Andrew *et al.* ($\kappa = 0,73$). *Interobserver agreement* terhadap densitas kuman *H. pylori* pada penelitian ini dengan nilai $\kappa = 0,727$, hasil ini konsisten dengan hasil yang dilaporkan oleh Andrew *et al.* ($\kappa = 0,74$), lebih rendah dibandingkan yang dilaporkan oleh El-Zimaity *et al.* ($\kappa = 0,90$), dan lebih tinggi dibandingkan yang dilaporkan oleh Aydin *et al.* ($\kappa = 0,56$).²⁸ Sedangkan *interobserver agreement* derajat inflamasi pada penelitian ini dengan nilai $\kappa = 0,629$, lebih tinggi daripada yang dilaporkan Aydin *et al.* ($\kappa = 0,49$), An-

drew *et al.* ($\kappa = 0,58$).²⁸ Interpretasi uji kappa dari interval $\kappa = 0,0$ yang berarti kesesuaiannya tidak berbeda dengan oleh peluang saja, dan $\kappa = 1,0$ yang berarti kesesuaian yang sempurna. Kalau mengacu pada nilai κ lebih dari nol saja tidaklah cukup untuk menyatakan 'kualitas' kesesuaian pemeriksaan. Beberapa skala nilai kappa digunakan, menurut Rietveld dan van Houtconsider menggunakan skala $0,41 < \kappa < 0,60$ berarti kesesuaian sedang (*moderate agreement*), $0,61 < \kappa < 0,80$ berarti kesesuaian substansial. Pada studi-studi dibidang psikiatri nilai $\kappa > 6$ atau bahkan > 5 sudah bisa diterima sebagai alat pengukuran.¹⁸ Pada penelitian ini dengan rentang nilai $\kappa = 0,590 - 0,795$ menunjukkan uji kappa dengan kriteria sedang sampai substansial dan reliabelitasnya dapat diterima serta masih dalam rentang studi-studi lainnya.

Gambaran histopatologi gaster pada penelitian ini didapatkan infeksi *H. pylori* 28,1%, inflamasi 100,0% karena memang inklusi pada penelitian ini adalah subyek dengan gastritis kronis, aktivitas polimorfonuklear 22,8%, atrofi 37,5%, dan metaplasia intestinal 6,2%. Studi pada 1000 pasien dispepsia oleh Hashemi *et al.*³⁰ mendapatkan gambaran histopatologi gaster berupa mukosa normal 8,7%, gastritis kronis inaktif 37,7%, gastritis kronik aktif 47,1%, perubahan atrofi 25%, metaplasia intestinal 8,9%. Sedangkan Zhang *et al.*⁹ melaporkan histologi gaster pasien dengan gastritis kronis (dispepsia non-ulkus) didapatkan infeksi *H. pylori* 55,0%, inflamasi 90,3%, aktifitas PMN 56,2%, atrofi mukosa 36,8%, dan metaplasia intestinal 37,0%, sedangkan pada pasien dengan ulkus gaster didapatkan masing-masing parameter lebih banyak dan berbeda bermakna ($p < 0,01$) yaitu infeksi *H. pylori* 78,5%, inflamasi 97,4%, aktifitas PMN 82,1%, atrofi mukosa 61,1%, dan metaplasia intestinal 64,2%. Nwokediuko & Okafor¹⁶ mendapat gambaran histopatologi pasien dispepsia non-ulkus berupa inflamasi kronik 66,7%, aktivitas netrofil 36%, atrofi glandular 42,7%, metaplasia intestinal 8% dan kuman *H. pylori* 37,3%.

Sedangkan beratnya gastritis tampak lebih berat pada subyek dengan infeksi *H. pylori* dibandingkan dengan tidak terinfeksi *H. pylori* dimana tampak lebih berat pada derajat inflamasi ($p=0,000$), aktivitas polimorfonuklear ($p = 0,004$), atrofi ($p = 0,041$). *H. pylori* merupakan infeksi utama di lambung dan merupakan penyebab tersering lebih dari 80% dari gastritis.³ Pada infeksi *H. pylori*, densitas sel-sel mononuklear dan aktivitas polimorfonuklear umumnya proporsional dengan densitas kuman *H. pylori*.²⁷ Perubahan-perubahan mukosa gaster menjadi lesi atrofi (gastritis atrofik) tergantung pada dua hal yaitu faktor genotipe bakteri dan faktor polimorfisme genetik pejamu. Protein *cagA* bertindak sebagai mekanisme molekuler pada patogenesis infeksi *H. pylori*. Faktor genetik pejamu seperti polimorfism interlekin-1 β berperan pada individu yang terinfeksi *H. pylori* mengalami metaplasia dan akhirnya kanker gaster sementara individu lainnya tidak.²⁵

Jumlah skor USS (penjumlahan dari seluruh derajat kelainan pada histologi gaster sesuai USS) mulai dari jumlah skor 1 sampai dengan 9, paling banyak penderita dengan skor satu (26,6%) dan dua (24,4%). Penjumlahan skor USS untuk melihat beratnya gastritis juga dilaporkan oleh Nwokediuko & Okafor pada penderita dispepsia non-ulkus mendapatkan mukosa gaster normal (skor 0) 29%, skor <5 sebanyak 34,7% kasus, skor 5 – 10 sebanyak 33,3% kasus, dan skor >10 sebanyak 2,7%.¹⁶ Penjumlahan gradasi gastritis pada USS juga dilaporkan oleh Rubio³¹ yaitu dengan menjumlahkan semua gradasi sediaan 5 biopsi gaster sebagai evaluasi awal terapi dan akhir terapi gastritis.

3. Korelasi antara derajat gastritis dan rasio pepsinogen I/II

Pada studi ini didapatkan korelasi negatif antara jumlah skor USS derajat gastritis dan rasio pepsinogen I/II yaitu berkorelasi negatif ($r = -0,476$, $p < 0,0001$, uji Spearman). Pada studi lainnya mendapatkan korelasi yang bermakna antara PGR dan parameter gradasi USS.

Kawai *et al.*²² mendapatkan juga korelasi negatif antara PGR dan skor atrofi ($r = -0,36$, $p < 0,05$) dan skor metaplasia intestinal ($r = -0,24$, $p < 0,05$). Kiyohira *et al.* juga melaporkan korelasi negatif yang bermakna antara PGR dengan gradasi aktivitas inflamasi ($p < 0,001$), gradasi inflamasi kronik ($p < 0,0001$), gradasi atrofi glandular ($p < 0,0001$) dan juga gradasi metaplasia intestinal ($p < 0,006$).²⁴ Pepsinogen manusia merupakan pro-enzim yang inaktif dari enzim-enzim pencernaan asal dari pepsin yang berasal dari mukosa gaster dan dapat diklasifikasikan kedalam dua tipe yang berbeda yaitu pepsinogen (PG) I dan PG II.^{13,14} Perbedaan asal sel PG I dan PG II merupakan hal yang penting karena perubahan pada konsentrasi kedua enzim ini berkorelasi dengan abnormalitas histologi pada mukosa gaster.⁷ PG I diproduksi oleh sel *chief* dan sel leher mukosa dalam kelenjar-kelenjar fundus dan korpus, sedangkan PG II diproduksi pada sel ini, serta juga oleh sel-sel kelenjar pilorus dan kelenjar *Brunner's*.¹³⁻¹⁵ Pada kondisi mukosa kelenjar fundus berkurang maka akan terjadi penurunan secara bertahap PG I, sedangkan kadar PG II tetap konstan sehingga terjadi penurunan PGR yang berkorelasi dengan progresi dari mukosa gaster normal menjadi gastritis atrofik ekstensif.¹³ Parameter yang sensitivitas dan spesifisitasnya paling baik untuk menentukan diagnosis mukosa normal dan beratnya gastritis adalah dengan pemeriksaan rasio PG I/II (PGR) dan *maximal acid output*.³² Pada studi ini hanya menggunakan PGR sebagai parameter beratnya gastritis. Dengan membandingkan perubahan patologi yang dilaporkan oleh Zhang *et al.*⁹ pada penderita gastritis superfisialis, gastritis erosiva, erosi gaster, ulkus gaster, dan kanker lambung dini menunjukkan bahwa persentase kasus dengan inflamasi kronik, aktivitas inflamasi, atrofi kelenjar dan metaplasia intestinal cenderung meningkat secara berurutan baik pada kasus yang disertai infeksi *H. pylori* maupun tidak sehingga akan terjadi penurunan PGR dengan semakin beratnya gastritis yang ditunjukkan dengan jumlah skor USS derajat gastritis yang bertambah.

Dalam interpretasi menggunakan serum pepsinogen sebagai petanda sekresi gaster sebaiknya memperhatikan status *H. pylori*.¹⁴ Pada studi ini didapatkan kadar PGR lebih rendah secara bermakna pada subyek yang terinfeksi *H. pylori* dibandingkan tidak terinfeksi *H. pylori* ($11,2 \pm 4,3 \mu\text{g/L}$ vs $15,0 \pm 5,1 \mu\text{g/L}$; $p = 0,01$). Pada studi ini secara keseluruhan pengaruh positifitas *H. pylori* dan jumlah skor USS terhadap perubahan nilai rasio pepsinogen I/II bermakna (uji regresi *dummy*; $F = 7,015$, $p = 0,002$), tetapi hanya koefisien regresi jumlah skor USS saja yang bermakna ($t = -2,030$, $p = 0,047$) sedangkan koefisien regresi positifitas *H. pylori* tidak bermakna ($t = -1,199$, $p = 0,235$). Ini berarti hanya jumlah skor USS yang mempengaruhi perubahan nilai rasio pepsinogen I/II. Jumlah skor USS secara bermakna mempengaruhi perubahan nilai rasio pepsinogen I/II sebesar 15,4% (uji regresi linier; *adjusted* $R^2 = 0,154$, $F = 12,504$, $p = 0,001$) dengan koefisien regresi $-0,933$ ($t = -3,536$, $p = 0,001$). Ini berarti setiap penambahan satu jumlah skor USS akan menurunkan nilai rasio pepsinogen I/II sebesar 0,933. Studi-studi lain yang mencari hubungan/pengaruh *H. pylori* terhadap nilai PGR antara lain: Kudo *et al.*³³ didapatkan PGR lebih rendah secara bermakna pada pasien gastritis kronis dengan *H. pylori* positif dibandingkan *H. pylori* negatif. Kikuchi *et al.*³⁴ melaporkan pada subyek yang menjalani program pemeriksaan kesehatan regular setiap tahun, kemudian dibandingkan data tahun 1989 dan 1996 (7 tahun) untuk melihat perubahan kadar PGR pada subyek terinfeksi *H. pylori* melalui pemeriksaan serologi *H. pylori*. Pada data awal tahun 1989 didapatkan perbedaan bermakna PGR antara subyek tidak terinfeksi *H. pylori* dan terinfeksi *H. pylori* lebih rendah ($6,25 \pm 2,01$ vs $3,66 \pm 1,73$; $p < 0,001$). Setelah dievaluasi pada 7 tahun kemudian didapatkan perbedaan perubahan PGR bermakna antara subyek yang tidak terinfeksi *H. pylori* terjadi peningkatan (Δ) PGR $0,744 \pm 1,501$ dan subyek yang terinfeksi *H. pylori* terjadi penurunan (Δ) PGR -

$0,004 \pm 1,144$; $p < 0,001$. Menetapnya infeksi *H. pylori* selama 7 tahun diduga menurunkan PGR atau paling tidak mencegah PGR kembali naik. Tatemichi *et al.* melaporkan adanya asosiasi antara titer IgG *H. pylori* dan PGR, dimana terjadi korelasi negatif dan signifikan titer *H. pylori* dan PGR ($r = -0,48$; $p < 0,01$, uji spearman). Mekanisme bagaimana mekanisme korelasi ini terjadi dimodifikasi pada kasus-kasus kanker lambung. Sitokin yang diinduksi oleh *H. pylori* berperan penting dalam menimbulkan inflamasi pada mukosa gaster. Banyak studi melaporkan kemungkinan asosiasi antara poliformisme sitokin proinflamasi seperti IL-1beta, IL-2, IL-8, dan TNF-alfa dan risiko non-kardia kanker gaster (ncGC). Ekspresi PG I dan PG II menjadi berubah oleh beberapa sitokin spesifik diantara kanker gaster. Profil sitokin spesifik akan memodifikasi asosiasi antara titer IgG dan PGR pada kasus kanker gaster.³⁵ Mekanisme lain pengaruh *H. pylori* terhadap kadar pepsinogen karena lipopolisakarida dari kuman *H. pylori* menstimulasi pelepasan pepsinogen,¹⁴ dan juga melalui mediasi jalur intraseluler kalsium dan nitrik oksida karena *H. pylori* menginduksi kerusakan mukosa gaster.³⁶ Pada studi ini jumlah skor USS derajat gastritis berpengaruh terhadap perubahan nilai PGR tetapi *H. pylori* positif setelah dilakukan uji regresi tidak berpengaruh bermakna terhadap perubahan nilai PGR, hal ini mungkin disebabkan oleh perubahan nilai PGR disebabkan oleh beratnya kerusakan mukosa gaster (derajat gastritis) yang ditimbulkan oleh kuman *H. pylori*.

Pada tahun 1982, Samloff membuat konsep bahwa pepsinogen (PG) dapat digunakan sebagai 'biopsi serologi' untuk mengetahui adanya inflamasi mukosa gaster.¹⁰ Perbedaan asal sel PG I dan PG II merupakan hal yang penting karena perubahan pada konsentrasi kedua enzim ini berkorelasi dengan abnormalitas histologi pada mukosa gaster.⁷ Berdasarkan perubahan PG I, PG II dan rasio pepsinogen I/II (PGR) mencerminkan berat dan luasnya gastritis, ini dapat digunakan sebagai

penentu diagnosis penyakit gaster.¹² Kondisi yang sensitivitas dan spesifisitas yang paling baik untuk menentukan diagnosis mukosa normal dan beratnya gastritis adalah dengan pemeriksaan rasio PG I/II (PGR) dan *maximal acid output*.³² Bila menggunakan pepsinogen sebagai petanda sekresi gaster sebaiknya memperhatikan status *H. pylori*.¹⁴ Pada studi ini menggunakan rasio pepsinogen I/II dan status serologi *H. pylori* sebagai 'biopsi serologi' dalam menentukan derajat gastritis yang diwakili oleh jumlah skor USS. Formula yang didapatkan untuk menentukan derajat gastritis yang diwakili oleh jumlah skor USS secara statistik bermakna yaitu dengan formula: 'jumlah skor USS = 5,258 - 0,169.rasio pepsinogen I/II + 1,528.positivitas serologi *H. pylori*', sehingga untuk subyek yang serologi *H. pylori* positif berlaku persamaan:

$$\text{'jumlah skor USS} = 6,786 - 0,169.\text{rasio pepsinogen I/II'}$$

sedangkan untuk subyek yang serologi *H. pylori* negatif berlaku persamaan:

$$\text{'jumlah skor USS} = 5,258 - 0,169.\text{ rasio pepsinogen I/II'}$$

Pada studi ini setiap satu nilai rasio pepsinogen I/II akan menurunkan jumlah skor USS sebesar 0,169 dan setiap subyek dengan serologi *H. pylori* positif akan meningkatkan jumlah skor USS sebesar 1,528.

Pada studi lain, rasio pepsinogen I/II digunakan sebagai biopsi serologi untuk menentukan adanya kelainan histologi gastritis atrofik. Di Jepang secara umum menerima *cut-off point* PGR < 3 dan PG I < 70 sebagai petanda gastritis atrofik,³² sedangkan di Cina Wu *et al.*²⁵ menggunakan *cut-off point* PGR < 8,1 dengan sensitivitas 89% dan spesifisitas 83% dan Sitas *et al.*²⁶ Inggris juga menggunakan PGR dengan *cut-off point* 1,5 dikombinasi dengan serologi *H. pylori* dengan spesifisitas 100%, tetapi sensitivitasnya 21,4% sebagai pemilah adanya gastritis atrofik. Pada studi ini tidak menggunakan PGR sebagai pemilah adanya gastritis atrofik, tetapi kombinasi dengan serologi *H. pylori* untuk

menentukan beratnya gastritis melalui jumlah skor USS.

KESIMPULAN DAN SARAN

1. Kesimpulan

Terdapat korelasi negatif secara statistik bermakna antara jumlah skor gastritis berdasarkan USS dan rasio pepsinogen I/II. Rasio pepsinogen I/II dan status serologi *H. pylori* dapat dipergunakan sebagai 'biopsi serologi' menentukan jumlah skor gastritis, dengan persamaan:

- bila serologi *H. pylori* positif: 'jumlah skor USS = 6,786 - 0,169.rasio pepsinogen I/II'
- bila serologi *H. pylori* negatif: 'jumlah skor USS = 5,258 - 0,169. rasio pepsinogen I/II'

Saran

Perlu dilakukan penelitian pre dan post terapi terhadap gastritis dengan menggunakan petanda serologi rasio pepsinogen I/II sebagai petanda respon terapi. Pemeriksaan rasio pepsinogen I/II dan status serologi *H. pylori* dapat dipergunakan untuk menentukan derajat gastritis.

DAFTAR RUJUKAN

1. Sepulveda AR. Gastritis, chronic. Available from: <http://www.emedicine.com/med/topic3394.htm>. Accessed on: April 15th 2008.
2. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P. Classification and grading of gastritis, the updated Sydney system. *Am J Surg Pathol* 1996;20:1161-81.
3. Desai HG. Investigations proposed to accurately classify chronic gastritis. Available from: "http://www.japi.org/April2007/U-293.htm" <http://www.japi.org/April2007/U-293.htm>. Accessed on: December 18th 2008.
4. Heatley RV, Wyatt JL. Gastritis and duodenitis. In: Haubrich WS, Schaffner F, editors. *Bockus gastroenterology*. Philadelphia: WB Saunders

- Company; 1995.p.635-55.
5. Suerbaum S, Michetti P. Helicobacter pylori infection. *N Engl J Med* 2002;347(15):1175-86.
 6. Sipponen N, Seppala K, Aarynen M., Helske T, Kettunen P. Chronic gastritis and gastroduodenal ulcer: case control study on risk of coexisting duodenal or gastric ulcer in patients with gastritis. *Gut* 1999;30:922-9.
 7. Biasco G, Paganelli GM, Vaira D, Holton J, Di Febo G, Brillanti S, et al. Serum pepsinogen I and II concentrations and IgG antibody to Helicobacter pylori in dyspeptic patients. *J Clin Pathol* 1993;6:826-8.
 8. Testino G, Cornaggia M, Valentini M. Gastric cyto-secretory correlations in peptic ulcer. *Hepatogastroenterology* 1999;46(28):2710-2.
 9. Zhang C, Yamada N, Wu Y, Wen M, Matsuhisa T, Matsukura N. Helicobacter pylori infection, glandular atrophy and intestinal metaplasia in superficial gastritis, gastric erosion, erosive gastritis, gastric ulcer and early gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2005;11(6):791-6.
 10. Naito Y, Ito I, Watanabe T, Suzuki H. Biomarkers in patients with gastric inflammation: a systematic review. *Digestion* 2005;72:164-80.
 11. Rohrer GV. Human gastric mucosa: correlation of structure and function. *The Americas Journal of Clinical Nutrition* 1971;24:137-43.
 12. Qin CAO, Zhi Hua RAN, Shu Dong XIAO. Screening of atrophic gastritis and gastric cancer by serum pepsinogen, gastrin-17 and Helicobacter pylori immunoglobulin G antibodies. *Journal of Digestive Diseases* 2007;8:15-22.
 13. Gritti I, Banfi G, Roi GS. Pepsinogens: physiology, pharmacology pathophysiology and exercise. *Pharmacol Res* 2000;41:265-81.
 14. Miki K, Urita Y. Using serum pepsinogens wisely in a clinical practice. *Journal of Digestive Diseases* 2007;8:8-14.
 15. Sun LP, Gong YH, Wang L, Yuan Y. Serum pepsinogen levels and their influencing factors: a population-based study in 6990 Chinese from North China. *World J Gastroenterol* 2007;13(48):6562-7.
 16. Nwokediuko SC, Okafor OC. Gastric mucosa in nonulcer dyspepsia: a histopathological study of Nigerian patients. *The Internet Journal of Gastroenterology* 2007;5(2).
 17. Carletta J. Assessing agreement on classification tasks: the kappa statistic. *Computational Linguistics* 1996; 22(2): 249-54.
 18. Di Eugenio B. On the usage of kappa to evaluate agreement on coding tasks. Available from: <http://www.cs.uic.edu/~bdieugen/PS-papers/lrec00.pdf>. Accessed on: September 12th 2008.
 19. Suharjo B. Analisis regresi dummy. Dalam: Suharjo B, editor. Analisis regresi terapan dengan SPSS. Yogyakarta: Graha Ilmu; 2008.p.113-30.
 20. Agustriadi I GNO, Suryadarma IGA, Purwadi N, Wibawa I DN. Oesophago-gastro-duodenoscopy features in dyspepsia patients at Sanglah Hospital Denpasar. Disampaikan pada SUDEMA GASTRO 2007. 29 April – 2 Mei 2007, Malang.
 21. Satoh K, Osawa H, Yoshizawa M, Nakano H, Hirasawa T, Kihira K, Sugano K. Assessment of atrophic gastritis using the OLGA system. *Helicobacter* 2008;13:225-9.
 22. Kawai T, Kawakami K, Kataoka M, Takei M, Taira S, Itoi T, et al. Correlation of serum pepsinogen with histological atrophy following successful Helicobacter pylori eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24(Suppl. 4):23-30.
 23. Sumandi I K. Hubungan infeksi Helicobacter pylori dengan kadar pepsinogen II serum

- penderita dyspepsia. Tesis. Program Pendidikan Dokter Spesialis I Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana, Denpasar 2005.
24. Kiyohira K, Yoshihara M, Ito M, Haruma K, Tanaka S, Chayama K. Serum pepsinogen concentration as a marker of *Helicobacter pylori* infection and the histologic grade of gastritis; evaluation of gastric mucosa by serum pepsinogen levels. *J Gastroenterol* 2003;38:332-8.
 25. Wu KC, Li HT, Qiao TD, Li CN, Ji WS, Tian FQ, et al. Diagnosis of atrophic body gastritis in Chinese patients by measuring serum pepsinogen. *Chin J Dig Dis* 2004;5(1):22-7.
 26. Sitas F, Smallwood R, Jewell D, Millard PR, Newell DG, Meuwissen SGM, et al. Serum anti-*Helicobacter pylori* IgG antibodies and pepsinogens A and C as serological markers of chronic atrophic gastritis. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 1993;2:119-23.
 27. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P. Histological classification of gastritis and *Helicobacter pylori* infection: an agreement at last?. *Helicobacter* 1997;2(1):S17-24.
 28. Aydin O, Egilmez R, Karabacak T, Kanik A. Interobserver variation in histopathological assessment of *Helicobacter pylori* gastritis. *World J Gastroenterol* 2003;9(10):2232-5.
 29. Chen XY, van der Hulst RW, Bruno MJ, van der Ende A, Xiao SD, Tytgat GN, et al. Interobserver variation in the histopathological scoring of *Helicobacter pylori* related gastritis. *J Clin Pathol* 1999;52:612-5.
 30. Hashemi MR, Rahnavardi M, Bikdeli B, Zahedani MD. *H. pylori* infection among 1000 Southern Iranian dyspeptic patients. *World J Gastroenterol* 2006;12(34):5479-82.
 31. Rubio CA. My approach to reporting a gastric biopsy. *J Clin Pathol* 2007;60: 160-6.
 32. Miki K, Ichinose M, Shimizu A, Huang SC, Oka H, Furihata C, et al. Serum pepsinogens as a screening test of extensive chronic gastritis. *Gastroenterol Jpn* 1987;22(2):133-41.
 33. Kudo M, Asaka M, Kato M, Katagiri M, Kagaya H, Nishikawa K, et al. Role of *Helicobacter pylori* in chronic gastritis: a prospective study. *J Clin Gastroenterol* 1995;21(1):S174-8.
 34. Kikuchi S, Kurosawa M, Sakiyama T, Tenjin H, Miki K, Wada O, et al. Long-term effect of *Helicobacter pylori* infection on serum pepsinogens. *Jpn J Cancer Res* 2000;91:471-6 .
 35. Tatemichi M, Sasazuki S, Inoue M, Tsugane S. Different etiological role of *Helicobacter pylori* (Hp) infection in carcinogenesis between differentiated and undifferentiated gastric cancers: a nested casecontrol study using IgG titer against Hp surface antigen. *Acta Oncologica* 2008;47:360-5.
 36. Lorente S, Doiz O, Serrano MT, Castillo J, Lanasa A. *Helicobacter pylori* stimulates pepsinogen secretion from isolated human peptic cells. *Gut* 200;50(1):13-8.