

ARTIKEL REVIEW :POLIMORFISME TLR-4 DAN PENGARUH RAS PADA INFEKSI *Helicobacter pylori*

Theresia Ratnadevi, Melisa I. Barliana
Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran,
Jalan Raya Bandung Sumedang, Km. 21, Jatinangor, 45363
Email: ratnadevi.theresia@gmail.com

Abstrak

Helicobacter pylori merupakan salah satu bakteri yang berada pada lambung manusia. Setengah dari penduduk dunia diketahui telah terpapar bakteri tersebut. Infeksi bakteri pada mukosa lambung menyebabkan suatu respon inflamasi yang disebut sebagai gastritis. Gastritis kronik dapat menyebabkan penyakit-penyakit lambung lainnya yang lebih berbahaya. Penelitian menemukan salah satu faktor penyebab meningkatnya keparahan dari gastritis akibat bakteri *H. pylori* karena terjadinya polimorfisme yang terjadi pada gen *Toll-like receptors-4* (TLR-4) manusia yang berperan dalam mengatur sistem imun bawaan dan imun spesifik. Dua polimorfisme TLR-4 yang telah diketahui adalah Asp299Gly dan Thr399Ile. Adanya polimorfisme pada TLR-4 menyebabkan perubahan respon imun dalam mengatasi keberadaan *H. pylori* di dalam lambung sehingga terjadi keadaan inflamasi kronis. Berdasarkan beberapa penelitian, kedua polimorfisme tersebut menunjukkan asosiasi yang berbeda terhadap respon inflamasi atau keluaran oleh infeksi bakteri *H. pylori*. Perbedaan asosiasi tersebut disebabkan adanya perbedaan ras pada populasi di seluruh dunia sehingga respon yang ditimbulkan berbeda-beda¹.

Kata kunci: Polimorfisme, *Toll-like Receptors-4* (TLR-4), Gastritis, *Helicobacter pylori*, Inflamasi, Sistem imun.

Abstract

Helicobacter pylori is one of bacteria that can enters human gastric. Almost half of population worldwide already infected by this bacteria. Bacteria infection in gastric mucosa cause an inflammation reaction called gastritis. Chronic gastritis also cause another problem which more dangerous. Many research found that polymorphism in human *Toll-like receptors-4* (TLR-4), which has a role on human innate immune and adaptive immune system, is one of the factor which increased severeness of gastritis by *H. pylori*. Two kinds of polymorphism on TLR-4 that has found are Asp299Gly and Thr399Ile. Both of this polymorphism cause alteration of immune response towards *H. pylori* recognition in gastric mucosa which is manifested to cause chronic inflammation. Both of this polymorphism showed a different association on causing inflammation or outcome. This difference is caused by different ethnic group on world population so it showed different response.

Keywords: Polymorphism, TLR-4, Gastritis, *Helicobacter pylori*, Inflammation, Immune system.

Pendahuluan

Bakteri *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) merupakan salah satu bakteri Gram negatif yang memiliki flagela polar dan umumnya tinggal pada permukaan mukosa lambung. *H. pylori* merupakan salah satu bakteri yang paling banyak terjadi pada

manusia.² Menurut Malfertheiner *et al*, bakteri *H. pylori* merupakan suatu bakteri patogen pada manusia yang menginfeksi hampir 50% populasi dunia dan merupakan patogen yang paling banyak berkoloni di lambung manusia.^{3, 4} Infeksi bakteri *H. pylori* pada mukosa lambung manusia menjadi penyebab utama terjadinya

inflamasi pada lambung.^{5,6} Bakteri ini telah mengalami evolusi sehingga dapat menghindari asam lambung, menempel, dan berkomunikasi dengan epitel lambung serta sistem imun bawaan pada manusia. Interaksi bakteri dengan mukosa lambung ini yang menjadi faktor resiko kuat terjadinya inflamasi parah.⁷ Adanya inflamasi pada mukosa lambung disebut sebagai penyakit gastritis.⁸

Banyak studi epidemiologi yang mempelajari kasus infeksi pada lambung akibat bakteri *H. pylori*. Studi epidemiologi menunjukkan bahwa 50-70%⁹ masyarakat di beberapa negara Asia seperti Korea,¹⁰ Turki,¹¹ Vietnam,¹² terdeteksi terpapar bakteri *H. pylori*, bahkan infeksi bakteri *H. pylori* pada populasi masyarakat Shanghai sebesar 73,3%,¹³ populasi Brazil sebesar 63,2% pada wanita dan 66,5% pada pria,¹⁴ serta beberapa data epidemiologi di negara-negara benua lain yang menunjukkan bahwa infeksi dari bakteri *H. pylori* sudah sangat luas.⁹ Hasil penelitian juga menunjukkan bahwa frekuensi kejadian infeksi bakteri *H. pylori* lebih tinggi pada negara-negara berkembang.^{15,16} Disebutkan bahwa infeksi *H. pylori* sudah dianggap sebagai masalah dunia.¹⁷

Bakteri *H. pylori* dikenal sebagai bakteri pertama yang bersifat karsinogen.¹⁸ Infeksi bakteri yang menimbulkan inflamasi (gastritis) dan berkelanjutan atau dalam jangka waktu lama dapat meningkatkan resiko terjadinya adenokarsinoma lambung.³ Gastritis yang berkepanjangan atau gastritis kronis dapat berkembang menjadi luka lambung,¹⁹ atropi lambung, metaplasia pencernaan, hingga kanker lambung.^{19, 20} Gastritis kronik bahkan dapat berkembang menjadi proliferasi limfotik monoklonal, berkembangnya folikel limfoid, dan limfoma lambung primer di mana kejadian tersebut lebih dikenal dengan keadaan lesi prekanker.²⁰

Telah banyak dilakukan penelitian untuk mengetahui faktor-faktor yang dapat meningkatkan keparahan yang terjadi akibat infeksi bakteri *H. pylori*. Faktor-faktor yang diduga dapat meningkatkan resiko keparahan inflamasi mukosa lambung tersebut adalah virulensi dari bakteri *H. pylori* dan juga adanya pengaruh dari pertahanan tubuh inang terhadap bakteri patogen. Hasil penelitian menemukan bahwa keparahan dari manifestasi infeksi bakteri *H. pylori* ini dapat disebabkan karena adanya polimorfisme gen pada manusia yang menyebabkan kerusakan dari sensitivitas sistem imun manusia.²⁰ Adanya polimorfisme ini menyebabkan terjadinya variasi fenotipe pada setiap individu akibat infeksi *H. pylori* dibandingkan virulensi dari bakteri tersebut bahkan fenotipe tersebut berbeda pada setiap negara contohnya di negara-negara Asia.¹⁵

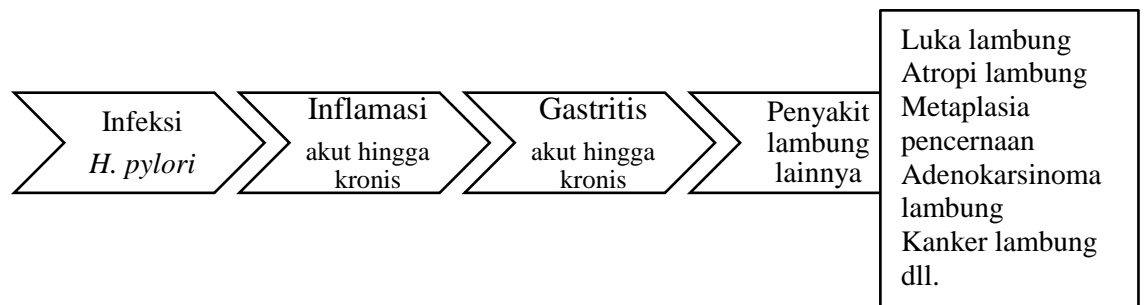
Polimorfisme yang telah dilaporkan berpengaruh terhadap keparahan infeksi pada mukosa lambung terjadi di gen *Toll-like Receptors* (TLR) manusia. Terjadinya polimorfisme pada TLR manusia dilaporkan berhubungan dengan meningkatnya resiko terjadinya kanker.²¹ Namun, polimorfisme tersebut masih kontroversial seperti salah satunya yang terjadi pada gen *Toll-like Receptors-4* (TLR-4) Asp299Gly dan Thr399Ile. Kedua polimorfisme pada gen TLR-4 ini menunjukkan adanya asosiasi yang berbeda terhadap kejadian gastritis dan juga menunjukkan perbedaan pada setiap populasi di negara yang berbeda.^{1, 20-25} Polimorfisme juga dapat terjadi pada gen TLR-2, namun menurut penelitian oleh Trejo-de la *et al*, polimorfisme TLR-4 lebih banyak terjadi pada pasien dengan penyakit parah pada lambung yang berasosiasi dengan infeksi oleh bakteri *H. Pylori*²⁵ sehingga pada penulisan artikel ini lebih dibatasi kepada tinjauan polimorfisme pada

TLR-4. Oleh sebab adanya perbedaan-perbedaan keluaran tersebut, maka diperlukan adanya kajian yang lebih mendalam untuk memahami perbedaan asosiasi tersebut terhadap kejadian gastritis dan juga terhadap perbedaan populasi atau perbedaan ras pada individu.

Pokok Bahasan

Sebagian besar penyakit pada lambung disebabkan karena infeksi pada

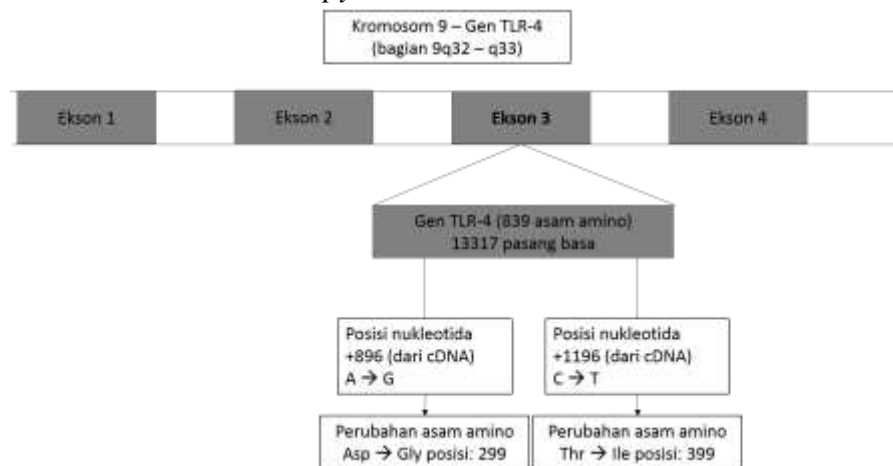
mukosa lambung oleh bakteri *H. pylori*. Infeksi bakteri ini dapat berkembang menjadi penyakit lambung lainnya. Infeksi bakteri *H. pylori* menimbulkan respon inflamasi akut oleh sistem imun tubuh hingga mebabkan penyakit lambung lainnya yang lebih gawat



Gambar 1. Manifestasi penyakit akibat infeksi bakteri *H. pylori*

Adanya polimorfisme pada gen manusia telah diketahui menjadi salah satu faktor yang meningkatkan keparahan inflamasi akibat respon dari infeksi bakteri *H. pylori*.

Telah diketahui dua polimorfisme yang terjadi pada gen TLR-4 manusia yaitu Asp299Gly dan Thr399Ile.^{21, 22}



Gambar 2. Letak Polimorfisme pada gen TLR-4 Manusia

Gen TLR-4 berada pada kromosom 9 dan polimorfisme terjadi pada ekson ketiga.²² Perubahan terjadi pada posisi nukleotida +896 dengan perubahan basa nitrogen A menjadi G sehingga terjadi perubahan asam amino asam aspartat

menjadi glisin pada posisi asam amino ke-299. Perubahan pada posisi nukleotida +1996 dengan perubahan basa nitrogen C menjadi T menyebabkan perubahan asam amino treonin menjadi ileusin pada posisi asam amino ke-399.

Banyak penelitian yang telah dilakukan untuk mengetahui pengaruh polimorfisme TLR-4 terhadap keluaran klinis akibat infeksi oleh bakteri *H. pylori* pada berbagai populasi. Penelitian-penelitian tersebut menunjukkan hasil yang berbeda-beda.

Tabel 1. Perbedaan pengaruh polimorfisme terhadap infeksi bakteri *H. pylori* pada beberapa ras di dunia

Peneliti	Populasi Target	Hasil Penelitian
Achyut <i>et al</i>	362 pasien di India	Polimorfisme TLR-4 Thr399Ile lebih menunjukkan asosiasi terhadap infeksi oleh <i>H. pylori</i> . ²⁰ Polimorfisme meningkatkan resiko gastritis, atropi lambung, metaplasia pencernaan, hingga lesi prekanker lambung. ²⁰
De Oliveira <i>et al</i>	607 populasi Brazil (208 gastritis kronis, 174 kanker lambung, 225 kontrol)	Polimorfisme TLR-4 Asp299Gly lebih berasosiasi pada meningkatnya resiko terjadinya kanker lambung sedangkan polimorfisme Thr399Ile tidak menunjukkan adanya asosiasi. ²²
Hold <i>et al</i>	149 populasi <i>Caucasian</i> (Skotlandia Barat)	Polimorfisme TLR-4 Asp299Gly meningkatkan resiko terjadinya karsinoma lambung nonkardia, prekursornya serta meningkatkan hipoklorhidria hingga 11x lipat. Polimorfisme tidak mempengaruhi pengeluaran asam lambung saat tidak ada infeksi <i>H. pylori</i> . ¹
El-Omar <i>et al</i>	Analisis beberapa penelitian mengenai polimorfisme gen TLR salah satunya TLR-4 pada ras <i>Caucasian</i> .	Polimorfisme TLR-4 Asp299Gly lebih menyebabkan resiko terjadinya respon inflamasi parah hingga menjadi penyebab terjadinya abnormalitas prekanker. ²¹
Santini <i>et al</i>	Ras <i>Caucasian</i> (Italia Barat)	Polimorfisme TLR-4 Thr399Ile lebih menunjukkan asosiasi pada meningkatkan resiko kanker lambung. ²⁶
Garza-Gonzalez <i>et al</i>	337 pasien ras <i>Mexican</i> (78 secara histologi terbukti kanker lambung, 259 kontrol non-kanker)	Tidak ditemukan asosiasi polimorfisme TLR-4 dengan terjadinya peningkatan resiko kanker lambung pada populasi <i>Mexican</i> . Kejadian kanker lambung lebih dipengaruhi oleh polimorfisme pada IL8-251. ²⁴
Hofner <i>et al</i>	85 pasien dengan luka duodenum dan 135 pasien penderita gastritis populasi di Hungaria	Asosiasi tidak ditunjukkan antara polimorfisme TLR-4 dengan terjadinya peningkatan resiko ulserasi lambung tetapi lebih dipengaruhi polimorfisme pada E266K CARD4/NOD1 dan 251 IL-8. ²³
Qadri <i>et al</i>	130 pasien kanker lambung dan 200 pasien sehat ras Kashmiri	Tidak ada asosiasi antara penyakit yang disebabkan karena infeksi <i>H. pylori</i> dengan polimorfisme gen TLR-4 dan IL-8. ²⁷

Trejo-de la et al	450 pasien <i>Mexican</i>	Polimorfisme TLR-4 lebih banyak ditemukan pada pasien penderita penyakit yang berhubungan dengan infeksi <i>H. pylori</i> dibandingkan TLR-2. Polimorfisme ini menyebabkan penurunan sitokin pro-inflamasi (IL-1 β , IL-6), peningkatan TNF- α dan IL-10 sehingga meningkatkan resiko luka duodenum dan kanker lambung. ²⁵
Murphy et al	950 pasien ras Irlandia (91 pasien gastritis, 63 metaplasia pencernaan, 96 normal)	Tidak ada asosiasi antara variasi alel 11 sitokin pro-inflamasi termasuk polimorfisme TLR-4 Asp299Gly dan Thr399Ile terhadap meningkatnya resiko penyakit lambung akibat bakteri <i>H. pylori</i> . ²⁸

Penelitian-penelitian yang dikaji tersebut menunjukkan hasil yang berbeda-beda. Ras mempengaruhi variasi atau polimorfisme gen yang terjadi pada manusia dan asosiasinya dengan keluaran klinis akibat infeksi bakteri *H. pylori*.

Keberadaan bakteri *H. pylori* di dalam lambung manusia dapat menyebabkan berbagai penyakit lambung. Bakteri tersebut terbukti berasosiasi dengan penyakit ulser lambung dan adenokarsinoma lambung.²⁵ Infeksi lambung oleh bakteri *H. pylori* juga dapat menimbulkan gastritis kronik yang menjadi faktor resiko atau penyebab terjadinya luka lambung,²⁰ metaplasia pencernaan,²⁰ hingga akhirnya kanker lambung.^{20, 29-31} 20-30% orang yang terinfeksi bakteri *H. pylori* mengalami perkembangan penyakit seperti ulser lambung, kanker lambung atau limfoma MALT.³²

Peran TLR pada pertahanan tubuh

Tubuh manusia memiliki pertahanan terhadap kejadian infeksi di dalam tubuh atau yang umum disebut sistem imun. Sistem imun bawaan manusia memiliki protein reseptor yang terikat pada membran atau yang disebut dengan *Toll-like receptors* (TLRs). TLR merupakan suatu kompleks yang terikat pada membran,²⁰ yang terlibat dalam regulasi suatu reaksi inflamasi dan aktivasi respon imun spesifik untuk mengeliminasi patogen berbahaya di dalam tubuh.²¹ TLR menyediakan

pertahanan lini pertama (sistem imun bawaan dan imun spesifik)²¹ pada manusia contohnya untuk menghadapi infeksi seperti infeksi bakteri *H. pylori*.²⁰ TLR dilaporkan berpartisipasi dalam pengenalan bakteri *H. pylori* pada mukosa lambung.^{22, 25} Selain itu, TLR berperan dalam menginduksi gen antimikroba, sitokin pro-inflamasi, dan kimosin yang akhirnya menyebabkan terjadinya respon inflamasi akut. Keadaan ini akan mensinyalasi netrofil dan aktivasi makrofag untuk membunuh mikroba dan yang terutama adalah mengaktivasi respon imun yang spesifik.¹

Terdapat beberapa jenis TLR yang sudah diketahui terlibat dalam pertahanan terhadap bakteri *H. pylori* dan salah satunya adalah TLR-4. Gen TLR-4 berada pada kromosom sembilan dan terdiri dari tiga ekson.²² TLR-4 merupakan reseptor lipopolisakarida yang terdapat pada bakteri Gram negatif dan reseptor ini dapat mengidentifikasi adanya ikatan antara bakteri *H. pylori* dengan epitel lambung.¹ TLR-4 berperan dalam aktivasi sistem imun bawaan terhadap infeksi bakteri Gram negatif. Adanya infeksi oleh bakteri Gram negatif, contohnya bakteri *H. pylori*, akan mengaktivasi respon inflamasi pada mukosa lambung akibat respon imun bawaan dan juga imun spesifik.²¹

Polimorfisme gen TLR-4 pada infeksi *Helicobacter pylori*

Terdapat beberapa polimorfisme yang terjadi pada gen TLR-4, dua diantaranya adalah perubahan asam amino Asp299Gly dan Thr399Ile. Kedua polimorfisme ini terjadi di ekson ketiga dari kromosom 9 letak gen TLR-4 dan kejadian ini telah ditemukan terjadi pada 10% populasi *Caucasian* dan Afrika.²² Adanya polimorfisme pada TLR-4 menyebabkan perubahan bentuk ekstraselular dari reseptor TLR-4¹ dan memicu keadaan hiporeaktif terhadap bakteri *H. pylori* sehingga berkurangnya tingkat sitokin inflamasi pada mukosa lambung seperti IL-1 β dan IL-6 dan meningkatnya ekspresi TNF- α dan IL-10²⁵ yang menyebabkan meningkatnya resiko infeksi akut oleh bakteri²⁴ atau dapat dikatakan menyebabkan terjadinya kerusakan pada respon imun.²⁵ Akibat polimorfisme pada gen TLR-4 ini juga terbukti berhubungan dengan terjadinya penyakit infeksi lainnya. Tidak hanya itu, polimorfisme pada TLR ini juga terbukti dapat meningkatkan resiko keparahan suatu infeksi hingga dapat menyebabkan terjadinya kanker.²¹

Variasi gen dari individu inang sangat mempengaruhi respon manusia terhadap infeksi dari bakteri *H. pylori*.^{22, 23} Salah satu contoh variasi gen tersebut terjadi pada TLR-4. Telah dilaporkan terdapat dua polimorfisme yang terjadi pada TLR-4 manusia yaitu adanya perubahan asam amino Asp299Gly dan Thr399Ile.^{1, 20-25} Rigoli *et al* dari hasil penelitiannya menyimpulkan bahwa adanya polimorfisme pada TLR-4 menjadi salah satu faktor penyebab penyakit yang memungkinkan akibat modifikasi pada gen. Polimorfisme ini dapat dijadikan sebagai suatu alat prediksi, dengan pemantauan yang mendetail, dalam mengidentifikasi resiko terjadinya kanker lambung pada pasien.³³ Achyut *et al* juga menyebutkan bahwa

variasi gen manusia dari seseorang dan juga sistem imunitas bawaan tersebut yang lebih mempengaruhi resiko meningkatnya keparahan akibat infeksi bakteri *H. pylori*²⁰.

Terjadinya polimorfisme TLR-4 Asp299Gly mempengaruhi dari kolonisasi dan infeksi *H. pylori* pada mukosa lambung.²¹ Adanya polimorfisme TLR-4 Thr399Ileu juga menyebabkan bakteri *H. pylori* dapat lolos dari sistem pertahanan imun manusia sehingga bakteri tersebut dapat tinggal lebih lama di dalam lambung manusia. Keberadaan bakteri *H. pylori* di dalam lambung manusia menyebabkan pelepasan IL-8 dan GRO- α yang menstimulasi infiltrasi neutrofil ke dalam mukosa lambung,²⁵ dan menyebabkan terjadinya infeksi di dalam lambung. Infeksi yang terus menerus menyebabkan terinduksinya respon inflamasi yang poten,²² seperti ekspresi protein kemoatraktan yang berlebihan seperti interleukin 8 (IL-8) dan juga kerusakan jaringan yang berkelanjutan.²⁵ Akibat produksi yang berlebihan ini, beberapa sel inflamasi seperti neutrofil akan terinduksi sehingga menyebabkan pembentukan radikal bebas yang menimbulkan kerusakan sel epitel dan atropi gastritis. Aktivasi dari sel limfosit dan sel plasma juga menyebabkan terjadinya folikel limfoma dan limfoma lambung primer.²⁰

Beberapa penelitian telah dilakukan untuk mengetahui lebih mendalam pengaruh dari masing-masing polimorfisme gen TLR-4 terhadap akibat dari infeksi bakteri *H. pylori*. Penelitian yang dilakukan oleh Achyut *et al* terhadap 326 pasien di India menunjukkan bahwa resiko berkembangnya gastritis berasosiasi dengan gen pada alel TLR-4 399Ileu dan haplotipe Asp299-Ileu399. Alel TLR-4 399Ileu diketahui juga berasosiasi dengan terjadinya infiltrasi sel plasma, atropi lambung, dan metaplasia pencernaan.²⁰ Penelitian lain yang dilakukan oleh de

Oliveria *et al* (2012) terhadap 208 pasien penderita gastritis akut, 174 pasien kanker lambung, dan 225 pasien kelompok kontrol (total 607 pasien Brazil) juga meninjau dari polimorfisme gen TLR-4 dan menunjukkan hasil bahwa polimorfisme gen TLR4 Asp299Gly dan Thr399Ile meningkatkan resiko infeksi oleh bakteri *H. pylori* yang bahkan dapat meningkatkan resiko perkembangan terjadinya kanker lambung dan gastritis kronik. Berdasarkan hasil studi populasi tersebut ditemukan bahwa variasi gen atau polimorfisme pada SNPs nonsinonim yaitu TLR-4 Asp299Gly dan Thr399Ile (prevalensi 4,5% - 11,5% pada kelompok kanker lambung dan 2,7% - 5,2% pada kelompok kontrol) di mana kedua substitusi asam amino ini banyak ditemui pada pasien yang menderita kanker lambung.^{22, 25} Penelitian yang dilakukan oleh Hold *et al* juga menemukan bahwa polimorfisme TLR-4 Asp299Gly juga menyebabkan terjadinya kejadian hipoklorhidria yang meningkat hingga 11x lipat tetapi polimorfisme ini tidak berhubungan dengan terjadinya pengeluaran asam lambung dengan tidak adanya infeksi oleh *H. pylori*.¹

Asosiasi Klinis dari polimorfisme TLR-4 terhadap infeksi *Helicobacter pylori*

Studi populasi sering dilakukan untuk mempelajari resiko berkembangnya suatu penyakit pada pasien yang membawa suatu faktor resiko, pada kasus ini adalah polimorfisme gen TLR-4, ataupun pasien non-pembawa gen tersebut. El-Omar *et al*, pada tulisannya menyebutkan bahwa berdasarkan hasil studi populasi, polimorfisme gen terjadi pada lebih dari 1% populasi normal, sedangkan frekuensi terjadinya mutasi gen hanya terjadi kurang dari 1%. Variasi gen yang dapat terjadi pada manusia seperti delesi, insersi, dan pengulangan polimorfisme satelit.²¹

Telah diketahui terdapat dua polimorfisme yang terjadi pada gen TLR-4

yaitu Asp299Gly dan Thr399Ile. Penelitian yang dilakukan oleh Achyut *et al*, pada populasi di India menunjukkan bahwa polimorfisme TLR-4 Thr399Ile lebih banyak ditemukan pada kelompok yang positif mengalami atrofi lambung dan lebih menunjukkan asosiasi terhadap kejadian gastritis dan lesi prekanker dibandingkan terhadap polimorfisme Asp299Gly.²⁰ Begitu juga dengan hasil oleh Santini *et al* pada populasi di Italia Pusat atau etnis *Caucasian* yang menyatakan bahwa polimorfisme TLR-4 Thr399Ile lebih berasosiasi dengan meningkatnya resiko kanker lambung.²⁶ Di lain sisi, penelitian yang dilakukan oleh de-Oliviera *et al* menyatakan bahwa tidak ada asosiasi antara polimorfisme TLR-4 Thr399Ile dengan meningkatnya resiko terjadinya lesi lambung²² dan juga penelitian oleh Hold *et al* terhadap populasi *Caucasian* yang menunjukkan bahwa pembawa gen polimorfisme TLR-4 Asp299Gly lebih memberikan respon inflamasi dan atrofi lambung yang lebih parah, bahkan menjadi faktor resiko dari terjadinya karsinoma lambung nonkardia.¹ Hasil analisis oleh El-Omar *et al* terhadap beberapa hasil penelitian juga menyebutkan bahwa polimorfisme TLR-4 Asp299Gly lebih menyebabkan resiko terjadinya respon inflamasi parah hingga akhirnya menjadi salah satu penyebab terjadinya abnormalitas prekanker.²¹

Perbedaan ini tidak hanya terjadi antara polimorfisme gen TLR-4 Asp299Gly dan Thr399Ile. Menurut studi populasi yang dilakukan oleh Mockenhaupt *et al* dan Garza-Gonzalez *et al*, 10% populasi *Caucasian* dan ras Afrika menunjukkan telah mengalami polimorfisme TLR-4 Asp299Gly dan Thr399Ile, tetapi, polimorfisme ini tidak ditemukan terjadi pada populasi Asia.^{24, 34} Adanya polimorfisme pada gen lain yang terlibat dalam sistem imun juga ditemukan dapat

menjadi faktor yang memungkinkan dalam menyebabkan terjadinya peningkatan resiko penyakit lambung akibat infeksi bakteri *H. pylori* pada manusia, contohnya seperti polimorfisme pada NOD2/CARD15 disamping polimorfisme TLR-4.³³

Pertahanan tubuh terhadap infeksi bakteri patogen oleh sistem imun tidak hanya bergantung pada TLR-4. Hipotesis dari El-Omar *et al* menyebutkan bahwa TLR-4 (sebagai respon oleh sistem imun bawaan) dan marker-marker inflamasi seperti IL-1 β , IL-8, IL-10, TNF- α saling bekerja sama dalam menanggapi adanya infeksi *H. pylori*. Keduanya bekerja dengan cara menciptakan suatu kondisi yang akhirnya dapat berujung pada terjadinya inflamasi kronis dan menurunkan keasaman di lambung sehingga dapat membawa pertumbuhan bakteri lainnya yang memperparah keadaan gastritis,²¹ dan juga memperpanjang kejadian inflamasi dan stress oksidatif.¹ Hipotesis Murphy *et al* juga menyatakan bahwa sitokin-sitokin pro-inflamasi pada manusia ini berpengaruh signifikan terhadap perbedaan keluaran akibat infeksi *H. pylori* seperti berkembangnya penyakit lambung lainnya hingga kanker lambung.²⁸ Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Hofner *et al* di Hungaria bahwa terjadinya luka lambung akibat infeksi bakteri *H. pylori* lebih dipengaruhi oleh polimorfisme pada E266K CARD4/NOD1 dan 251 IL-8 serta tidak signifikan pada polimorfisme gen TLR-4.²³ Penelitian oleh Murphy *et al* ternyata menunjukkan hasil yang sebaliknya dari hipotesis yang menyatakan bahwa sitokin-sitokin manusia berpengaruh pada keluaran akibat infeksi bakteri *H. pylori*. Penelitiannya pada 950 pasien di Dublin (etnis Irlandia) menunjukkan tidak adanya asosiasi antara 11 variasi alel sitokin manusia termasuk salah satunya adalah polimorfisme TLR-4 Asp299Gly dan Thr399Ile terhadap meningkatnya resiko

penyakit lambung.²⁸ Hasil yang serupa juga ditunjukkan dari hasil penelitian oleh Qadri *et al* pada 130 pasien kanker lambung dan 200 pasien sehat populasi Kashmiri bahwa tidak ada asosiasi antara penyakit lambung yang disebabkan karena infeksi *H. pylori* dengan kejadian polimorfisme TLR-4 dan IL-8.²⁷

Perbedaan yang lain juga ditunjukkan berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan oleh Garza-Gonzalez *et al* pada populasi *Mexican* di mana ia tidak menemukan adanya asosiasi antara terjadinya peningkatan resiko kanker lambung dengan polimorfisme TLR-4 Asp299Gly dan Thr399Ile. Oleh karena itu, penekanan juga dinyatakan oleh Hold *et al* bahwa infeksi dari bakteri *H. pylori* tidak dipengaruhi oleh kejadian polimorfisme, tetapi adanya perbedaan keluaran akibat polimorfisme tersebut lebih menjelaskan bahwa faktor genetis sangat mempengaruhi respon dari inang^{1, 28} ataupun keterbatasan dari penelitian yang sangat dipengaruhi dengan ukuran sampel yang digunakan,²⁵ kelompok etnis populasi target, kekuatan ukuran sampel, pembedaan karakteristik klinis, dan faktor lainnya yang dapat mempengaruhi hasil studi.²⁸

Kesimpulan

Respon dari infeksi bakteri *H. pylori* pada lambung berbeda-beda pada setiap individu. Perbedaan tersebut salah satunya disebabkan karena adanya polimorfisme yang terjadi pada TLR-4 yaitu Asp299Gly dan Thr399Ile. Adanya asosiasi antara polimorfisme TLR-4 dengan infeksi bakteri *H. pylori* menunjukkan perbedaan pada setiap ras di dunia.

Daftar Pustaka

1. Hold GL, Rabkin CS, Chow WH, Smith MG, Gammon MD, Risch HA, et al. A functional polymorphism of toll-like receptor 4 gene increases risk of gastric carcinoma and its precursors.

- Gastroenterology. 2007;132(3):905-12.
2. Fock KM, Katelaris P, Sugano K, Ang TL, Hunt R, Talley NJ, et al. Second Asia-Pacific Consensus Guidelines for *Helicobacter pylori* infection. *J Gastroenterol Hepatol*. 2009;24(10):1587-600.
 3. Cover TL, Blaser MJ. *Helicobacter pylori* in health and disease. *Gastroenterology*. 2009;136(6):1863-73.
 4. Dong QJ, Wang LL, Tian ZB, Yu XJ, Jia SJ, Xuan SY. Reduced genome size of *Helicobacter pylori* originating from East Asia. *World J Gastroenterol*. 2014;20(19):5666-71.
 5. Utia K, Syam AF, Simadibrata M, Setiati S, Manan C. Clinical evaluation of dyspepsia in patients with functional dyspepsia, with the history of *Helicobacter pylori* eradication therapy in Cipto Mangunkusumo Hospital, Jakarta. *Acta Med Indones*. 2010;42(2):86-93.
 6. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Atherton J, Axon AT, Bazzoli F, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht IV/Florence consensus report. *Gut*. 2012;61(5):646-64.
 7. Amieva MR, El-Omar EM. Host-bacterial interactions in *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterology*. 2008;134(1):306-23.
 8. Rugge M, Rugge M, Pennelli G, Pilozi E, Fassan M, Ingravallo G, et al. The REDIMI Histology Report Gastritis: The histology report. *Digestive and Liver Disease*. 2011;43:S373-S84.
 9. Goh KL, Chan WK, Shiota S, Yamaoka Y. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection and public health implications. *Helicobacter*. 2011;16 Suppl 1:1-9.
 10. Nam SY, Choi IJ, Ryu KH, Kim BC, Kim CG, Nam BH. Effect of *Helicobacter pylori* infection and its eradication on reflux esophagitis and reflux symptoms. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(10):2153-62.
 11. Ozdil K, Sahin A, Kahraman R, Yuzbasioglu B, Demirdag H, Calhan T, et al. Current prevalence of intestinal metaplasia and *Helicobacter pylori* infection in dyspeptic adult patients from Turkey. *Hepatogastroenterology*. 2010;57(104):1563-6.
 12. Nguyen TL, Uchida T, Tsukamoto Y, Trinh DT, Ta L, Mai BH, et al. *Helicobacter pylori* infection and gastroduodenal diseases in Vietnam: a cross-sectional, hospital-based study. *BMC Gastroenterol*. 2010;10:114.
 13. Li Z, Zou D, Ma X, Chen J, Shi X, Gong Y, et al. Epidemiology of peptic ulcer disease: endoscopic results of the systematic investigation of gastrointestinal disease in China. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(12):2570-7.
 14. Zaterka S, Eisig JN, Chinzon D, Rothstein W. Factors related to *Helicobacter pylori* prevalence in an adult population in Brazil. *Helicobacter*. 2007;12(1):82-8.
 15. Singh K, Ghoshal UC. Causal role of *Helicobacter pylori* infection in gastric cancer: an Asian enigma. *World Journal of Gastroenterology*. 2006;12(9):1346.
 16. Shi R, Xu S, Zhang H, Ding Y, Sun G, Huang X, et al. Prevalence and risk factors for *Helicobacter pylori* infection in Chinese populations. *Helicobacter*. 2008;13(2):157-65.
 17. Lehours P, Yilmaz O. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2007;12 Suppl 1:1-3.
 18. Kusters JG, van Vliet AH, Kuipers EJ. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Clinical microbiology reviews*. 2006;19(3):449-90.
 19. Lee YY, Mahendra Raj S, Graham DY. *Helicobacter pylori* Infection—A Boon or a Bane: Lessons from Studies in a Low-Prevalence Population. *Helicobacter*. 2013;18(5):338-46.
 20. Achyut BR, Ghoshal UC, Moorchung N, Mittal B. Association of Toll-like receptor-4 (Asp299Gly and Thr399Ileu) gene polymorphisms with gastritis and precancerous lesions. *Hum Immunol*. 2007;68(11):901-7.

21. El-Omar E, Ng M, Hold G. Polymorphisms in Toll-like receptor genes and risk of cancer. *Oncogene*. 2008;27(2):244-52.
22. de Oliveira JG, Silva AE. Polymorphisms of the TLR2 and TLR4 genes are associated with risk of gastric cancer in a Brazilian population. *World J Gastroenterol*. 2012;18(11):1235-42.
23. Hofner P, Gyulai Z, Kiss ZF, Tiszai A, Tiszlavicz L, Tóth G, et al. Genetic Polymorphisms of NOD1 and IL-8, but not Polymorphisms of TLR4 Genes, Are Associated with Helicobacter pylori-Induced Duodenal Ulcer and Gastritis. *Helicobacter*. 2007;12(2):124-31.
24. Garza-Gonzalez E, Bosques-Padilla FJ, Mendoza-Ibarra SI, Flores-Gutierrez JP, Maldonado-Garza HJ, Perez-Perez GI. Assessment of the toll-like receptor 4 Asp299Gly, Thr399Ile and interleukin-8 -251 polymorphisms in the risk for the development of distal gastric cancer. *BMC Cancer*. 2007;7:70.
25. Trejo-de la OA, Torres J, Perez-Rodriguez M, Camorlinga-Ponce M, Luna LF, Abdo-Francis JM, et al. TLR4 single-nucleotide polymorphisms alter mucosal cytokine and chemokine patterns in Mexican patients with Helicobacter pylori-associated gastroduodenal diseases. *Clin Immunol*. 2008;129(2):333-40.
26. Santini D, Angeletti S, Ruzzo A, Dicuonzo G, Galluzzo S, Vincenzi B, et al. Toll-like receptor 4 Asp299Gly and Thr399Ile polymorphisms in gastric cancer of intestinal and diffuse histotypes. *Clin Exp Immunol*. 2008;154(3):360-4.
27. Qadri Q, Rasool R, Afroze D, Naqash S, Gulzar GM, Yousuf A, et al. Study of TLR4 and IL-8 gene polymorphisms in H.pylori-induced inflammation in gastric cancer in an ethnic Kashmiri population. *Immunol Invest*. 2014;43(4):324-36.
28. Murphy G, Thornton J, McManus R, Swan N, Ryan B, Hughes DJ, et al. Association of gastric disease with polymorphisms in the inflammatory-related genes IL-1B, IL-1RN, IL-10, TNF and TLR4. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2009;21(6):630-5.
29. Peek RM, Jr., Crabtree JE. Helicobacter infection and gastric neoplasia. *J Pathol*. 2006;208(2):233-48.
30. Dong QJ, Zhan SH, Wang LL, Xin YN, Jiang M, Xuan SY. Relatedness of Helicobacter pylori populations to gastric carcinogenesis. *World J Gastroenterol*. 2012;18(45):6571-6.
31. Ying HY, Yu BW, Yang Z, Yang SS, Bo LH, Shan XY, et al. Interleukin-1B 31 C>T polymorphism combined with Helicobacter pylori-modified gastric cancer susceptibility: evidence from 37 studies. *J Cell Mol Med*. 2016;20(3):526-36.
32. Kusters JG, van Vliet AH, Kuipers EJ. Pathogenesis of Helicobacter pylori infection. *Clin Microbiol Rev*. 2006;19(3):449-90.
33. Rigoli L, Di Bella C, Fedele F, Procopio V, Amorini M, Giudice GL, et al. TLR4 and NOD2/CARD15 genetic polymorphisms and their possible role in gastric carcinogenesis. *Anticancer research*. 2010;30(2):513-7.
34. Mockenhaupt FP, Cramer JP, Hamann L, Stegemann MS, Eckert J, Oh NR, et al. Toll-like receptor (TLR) polymorphisms in African children: common TLR-4 variants predispose to severe malaria. *J Commun Dis*. 2006;38(3):230-45.