

## Hubungan pajanan infeksi helicobacter pylori dengan kejadian hiperemesis gravidarum

D.M.R. ASIH  
N. KAMPONO  
J. PRIHARTONO\*

*Departemen Obstetri dan Ginekologi  
Departemen Ilmu Kesehatan Komunitas\*  
Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/  
RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo  
Jakarta*

**Tujuan:** Mengetahui keterkaitan dan besar risiko infeksi *Helicobacter Pylori* terhadap kejadian Hiperemesis Gravidarum.

**Tempat:** Ruang perawatan kebidanan dan poliklinik RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, RS Fatmawati, RSPAD Gatot Subroto Jakarta, RSUD Tangerang.

**Rancangan/rumusan data:** Penelitian bersifat *Comparative Cross Sectional* yang membandingkan adanya Ig G anti *Helicobacter Pylori* pada kelompok kasus perempuan hamil dengan Hiperemesis Gravidarum dan kelompok kontrol yaitu perempuan hamil yang asimtomatik.

**Bahan dan cara kerja:** Penelitian dilakukan selama 15 bulan (Agustus 2006 - Oktober 2007). Selama periode tersebut didapat 55 perempuan hamil usia gestasi 6-16 minggu yang menderita Hiperemesis Gravidarum dan 55 perempuan hamil asimtomatik dengan usia gestasi yang sama. Dilakukan anamnesa, pemeriksaan fisik, ultrasonografi, pemeriksaan laboratorium: darah tepi, SGOT, SGPT, ureum, kreatinin, gula darah, urinalisa, keton urin dan serologi IgG anti *Helicobacter Pylori*. Adanya infeksi *Helicobacter Pylori* ditandai dengan adanya IgG pada serum sampel yang ditegakkan dengan pemeriksaan ELISA di Laboratorium Biomedik RSU Mataram, sedangkan diagnosis Hiperemesis Gravidarum ditegakkan dengan gejala klinis dan keton urin positif. Data penelitian diolah dengan menggunakan program STATA 8, analisa kesetaraan kelompok penelitian dengan uji *chi square* dan analisa multivariat dengan metoda regresi logistik bagi variabel independen yang menunjukkan kemaknaan pada analisa bivariat.

**Hasil:** IgG anti *Helicobacter Pylori* positif didapat pada 37 perempuan (67,3%) kelompok kasus, dan 19 perempuan (34,5%) kelompok kontrol. Prevalensi *Helicobacter Pylori* seropositif pada kelompok kasus 56,97% - 77,63% dan pada kelompok kontrol 29,96% - 39,04% (95% CI). Terdapat hubungan bermakna antara infeksi *Helicobacter Pylori* dengan kejadian Hiperemesis Gravidarum ( $p < 0,001$ ). Didapati pula hubungan bermakna antara indeks masa tubuh (IMT) 25 dengan kejadian Hiperemesis Gravidarum ( $p < 0,014$ ). Tidak didapati perbedaan bermakna pada usia, pendidikan, pekerjaan serta jumlah anak.

**Kesimpulan:** Perempuan hamil muda yang terinfeksi *Helicobacter Pylori* dan perempuan hamil muda dengan berat badan berlebih, berisiko lebih tinggi mengalami Hiperemesis Gravidarum.

[Maj Obstet Ginekol Indones 2009; 33-3: 143-50]

**Kata kunci:** infeksi *helicobacter pylori*, serologi, hiperemesis gravidarum

**Objective:** To analyze the relation and risk of *Helicobacter Pylori* infection towards Hyperemesis Gravidarum.

**Setting:** Obstetrics Ward and Polyclinic of Dr. Cipto Mangunkusumo Hospital, Fatmawati Hospital, Gatot Subroto Central Army Hospital, Tangerang Hospital.

**Design/data identification:** Comparative Cross Sectional, which compared IgG of anti *Helicobacter Pylori* at pregnant women with Hyperemesis Gravidarum and asymptomatic pregnant women as control.

**Material and method:** The study was performed for 15 months (August 2006 - October 2007). There were 55 pregnant women of 6-16 weeks of gestational age with Hyperemesis Gravidarum and 55 asymptomatic pregnant women with the same gestational age. Anamnesis, physical examination, ultrasonography and laboratory examination were performed. *Helicobacter Pylori* infection was characterized with the presence of IgG in the serum sampel, examined with ELISA at The Laboratorium Biomedik RSU Mataram, while Hyperemesis Gravidarum was diagnosed with clinical symptoms and signs, and positive ketonuria. Data was analyzed with STATA 8 and chi square test.

**Results:** IgG of anti *Helicobacter Pylori* was found in 37 women (67.3%) of the case study, and 19 women (34.5%) case control. Prevalency of seropositive *Helicobacter Pylori* at the case study was 56.97% - 77.63% and at case control 29.96% - 39.04% (95% CI). There is significant relation between *Helicobacter Pylori* infection and Hyperemesis Gravidarum ( $p < 0.001$ ). There is also a significant relation between body mass index (BMI) 25 and Hyperemesis Gravidarum ( $p < 0.014$ ). There is no significant difference at age, education, occupation and parity of the samples.

**Conclusion:** Young pregnant women with *Helicobacter Pylori* infection and with body mass index (BMI) 25 have higher risk to have Hyperemesis Gravidarum.

[Indones J Obstet Gynecol 2009; 33-3: 143-50]

**Keywords:** *helicobacter pylori* infection, serology, hyperemesis gravidarum

### PENDAHULUAN

Mual dan muntah merupakan gejala umum yang terjadi pada sekitar 50% sampai 90% dari seluruh

kehamilan. Hampir 90% gejala mual dan muntah terjadi pada trimester ke I dan 3% pada trimester terakhir, namun umumnya mulai timbul pada minggu ke-4 dan berakhir pada minggu ke-14 - 16.<sup>1</sup> Se-

lain menyebabkan penderitaan mual dan muntah juga mengganggu pekerjaan sehari-hari. Deuchar melaporkan hilangnya 8,6 juta jam kerja karyawan dan 6,8 juta jam kerja pada pekerjaan rumah akibat masalah tersebut.<sup>2</sup>

Manifestasi mual-muntah yang lebih berat dalam kehamilan adalah Hiperemesis Gravidarum (HG), dengan prevalensi 1% sampai 3% atau 5-20 kasus per 1000 kehamilan. HG dapat menyebabkan komplikasi bahkan mortalitas pada ibu dan janin jika tidak tertangani dengan baik. Kondisi mual dan muntah secara terus menerus, adanya ketosis dan turunnya berat badan hingga lebih dari 5% berat sebelum hamil, dehidrasi dan ketidakseimbangan elektrolit dapat menyebabkan komplikasi maternal seperti kerusakan hati dan ginjal, robekan pada esofagus, pneumothoraks, neuropati perifer, ensefalopati wernicke, dan kematian. Pada janin dengan ibu yang menderita HG berkepanjangan dapat menyebabkan pertumbuhan janin terhambat bahkan kematian.<sup>3</sup>

Setiap perempuan hamil dapat memiliki risiko terjadinya HG namun dari literatur dikatakan berat badan yang berlebih, usia muda/adolesan, primigravida, kehamilan kembar, serta memiliki riwayat HG sebelumnya mempunyai risiko yang lebih tinggi.<sup>3</sup> Hingga saat ini penyebab hiperemesis gravidarum belum diketahui secara pasti. Berbagai teori dikaitkan pada kejadian ini, seperti tingginya kadar *Hormon Human Chorionic Gonadotrophin* (hCG) yang dihasilkan plasenta pada awal masa kehamilan, faktor psikologis, motilitas lambung yang berkurang pada kehamilan, perubahan faktor hormonal, dan defisiensi nutrisi.<sup>1</sup>

Belakangan ini berbagai studi menyatakan adanya kaitan antara infeksi *Helicobacter Pylori* (HP) dengan kejadian hiperemesis gravidarum. Frigo<sup>4</sup> pada tahun 1998 pertama kali melakukan penelitian dengan mengambil sampel darah pada 105 pasien hiperemesis di Austria dan menyatakan adanya *Helicobacter Pylori* seropositif pada 90,5% kasus hiperemesis gravidarum.

*Helicobacter Pylori* adalah bakteri gram negatif berbentuk spiral yang hidup berkoloni pada lapisan mukosa lambung yang dapat menyebabkan gangguan saluran cerna. Bakteri ini mempunyai sifat pertumbuhan yang lambat tetapi mampu merusak lapisan lendir/mukus pada epitel lambung hingga menimbulkan radang akut, menahun dan tukak lambung. Kuman ini mampu hidup dalam suasana asam yang kuat dengan cara memproduksi urease dan terdapat pada 50% populasi dunia, di negara berkembang prevalensinya mencapai 80 - 90%, dan di Indonesia infeksi *Helicobacter Pylori* berkisar antara 40 - 80%.<sup>5</sup>

*Helicobacter Pylori* menyebabkan terjadinya ulkus peptikum melalui gastritis kronis yang tidak akan sembuh sampai bakteri dimusnahkan dengan pengobatan antimikroba.<sup>4,6,7,9</sup> Infeksi kronis *Helicobacter Pylori* sering tidak menimbulkan gejala pada kebanyakan pasien. Beberapa faktor tambahan seperti stres, diet yang tidak seimbang, makanan yang tidak adekuat atau alkohol dapat menambah gejala gastritis.

Kehamilan sendiri dapat menjadi faktor patogenesa perusakan akut dari gastritis kronis, karena pergerakan otot polos traktus gastrointestinal ditekan oleh progesteron, sementara sekresi asam lambung meningkat selama hamil.<sup>9</sup> Pada awal kehamilan, peningkatan retensi cairan dalam tubuh dan perubahan volume cairan intraselular - ekstraselular yang diakibatkan oleh peningkatan hormon steroid hal ini diduga mengakibatkan perubahan pH. Pada traktus gastrointestinal perubahan pH dapat mengakibatkan reaktivasi infeksi laten dari *Helicobacter Pylori*.<sup>7,8</sup> Selain itu pada kehamilan diduga perubahan imunitas sel dan humoral menyebabkan kerentanan sehingga infeksi *Helicobacter Pylori* teraktivasi.

Infeksi *Helicobacter Pylori* ditandai dengan adanya peningkatan sitokin radang mukosa. Sitokin ini terlibat dalam genesis gastritis histologik melalui migrasi dan aktivasi sel-sel radang pada lambung dan mukosa duodenum.

Hiperemesis Gravidarum (HG) lebih sering terjadi pada perempuan Asia dan Afrika sebanyak 17% dibandingkan kurang dari 10% pada perempuan Eropa. Hal ini berhubungan dengan tingginya angka kejadian infeksi *Helicobacter Pylori* pada negara-negara Asia dan Afrika.<sup>7-9</sup> Prevalensi *Helicobacter Pylori* (yang ditandai dengan sero positif dari antibodi *Helicobacter Pylori*) menunjukkan angka yang lebih tinggi pada penderita HG dibandingkan dengan perempuan hamil yang tidak mengalami gejala mual muntah.<sup>4,6-9</sup>

Penelitian mengenai hal ini terus dilakukan dan menunjukkan hasil yang berbeda-beda. Kazerooni dan kawan-kawan tahun 2002<sup>6</sup>, Kocak dan kawan-kawan tahun 1998<sup>7</sup>, Xia Liang Bin dan kawan-kawan tahun 1999<sup>8</sup>, Hayakawa dan kawan-kawan tahun 2000<sup>9</sup> mendapatkan hasil penelitian mereka serupa dengan Frigo dan kawan-kawan. Penelitian El Younis<sup>10</sup> mendapatkan pada kasus HG yang refrakter dengan terapi anti emesis, berhasil disembuhkan dengan pemberian eritromisin, namun beberapa penelitian lain oleh Jacobson tahun 2003 di Amerika Serikat<sup>11</sup>, Larraz dan kawan-kawan tahun 2002<sup>12</sup> dan Weyerman tahun 2001<sup>13</sup> tidak menemukan adanya kaitan antara prevalensi infeksi *Helicobacter Pylori* dengan hiperemesis gravidarum.

Baku emas untuk memastikan adanya kuman *Helicobacter Pylori* pada lambung adalah dengan melakukan biopsi serta pemeriksaan histopatologi. dengan sensitivitas 98% dan spesifitasnya 95% namun sulit dilakukan pada perempuan hamil. Pemeriksaan non invasif untuk diagnostik adalah dengan memeriksa serologi darah, *Urea Breath Test* (UBT) dan faecal *Helicobacter Pylori* antigen. Pemeriksaan serologi dengan metode ELISA untuk melihat adanya antibodi terhadap kuman *Helicobacter Pylori* memiliki sensitivitas 90 - 95% serta spesifitas 92%. Teknik ini dinilai cukup efektif, ekonomis serta lebih mudah dilakukan dibanding tes diagnostik lainnya.<sup>14</sup>

Melihat berbagai hasil penelitian yang bervariasi maka pada penelitian ini dilakukan tes serologi pada perempuan Indonesia yang mengalami hiperemesis dan dilihat hubungan adanya infeksi kuman *Helicobacter Pylori* dengan kejadian HG.

#### METODE PENELITIAN

Penelitian dilakukan setelah mendapat persetujuan Komisi Etik FKUI dan dilakukan di ruang perawatan kebidanan dan poliklinik RS Dr. Cipto Mangunkusumo, RS Fatmawati, RS Gatot Subroto dan RS Tangerang. Penelitian berlangsung selama 15 bulan (Agustus 2006 - Oktober 2007).

Desain penelitian ini adalah *comparative cross sectional* yang membandingkan adanya IgG anti *Helicobacter Pylori* pada kelompok kasus yaitu kelompok kehamilan disertai hiperemesis dengan kelompok kontrol yaitu kelompok kehamilan tanpa hiperemesis.

#### Populasi dan sampel

Semua peserta pada penelitian ini harus memenuhi kriteria inklusi di bawah ini.

Pemilihan sampel dilakukan dengan cara *consecutive sampling* sampai jumlah terpenuhi. Kontrol diambil dari rumah sakit yang sama dan diambil satu kontrol untuk satu kasus secara acak.

Untuk menghitung besar sampel minimal digunakan rumus sebagai berikut:

$$N_1 = N_2 = \frac{[Z\alpha \sqrt{2} PQ + Z\beta \sqrt{(P_1Q_1 + P_2Q_2)}]^2}{(P_1 - P_2)^2}$$

Dari rumus tersebut di atas didapatkan besar sampel minimal untuk kasus dan kontrol masing-masing sebesar 55 orang.

#### Kriteria inklusi

- Perempuan dengan usia gestasi 6-16 minggu
- Mengalami hiperemesis gravidarum
  - Muntah lebih dari 3 x sehari
  - Keton + pada pemeriksaan urinalisa
  - Penurunan berat badan 5 % dari berat badan awal
- Bersedia mengikuti penelitian dan menandatangani formulir persetujuan untuk mengikuti penelitian

#### Kriteria eksklusi

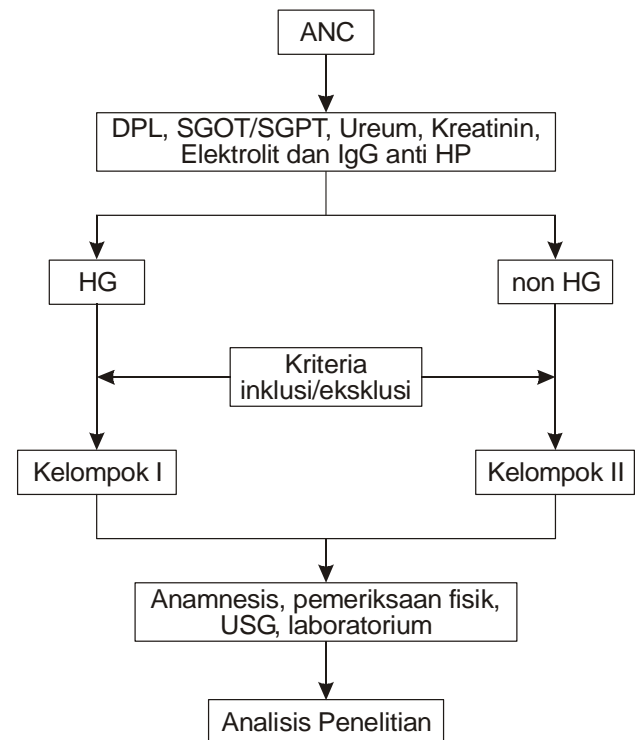
- Menderita penyakit thyroid, hati, gastritis dan ginjal
- Kehamilan ganda
- Kehamilan mola
- Menderita gangguan jiwa

#### Variable penelitian

- Variabel independen : Anti *Helicobacter Pylori* IgG antibody
- Variabel dependen : Hiperemesis Gravidarum

#### Cara kerja

Alur pemeriksaan peserta dapat dilihat pada gambar di bawah ini:



Gambar 1. Alur pemeriksaan peserta

- *Informed consent* dibuat sebagai pernyataan kesediaan ikut dalam penelitian.
- Anamnesis siklus haid, muntah, riwayat penyakit, skoring Edinburg < 9 untuk menyingkirkan adanya gangguan kejiwaan.
- Pemeriksaan fisik umum dan ginekologi serta ultrasonografi. Pemeriksaan laboratorium meliputi darah rutin, elektrolit, SGOT/SGPT, ureum kreatinin, serologi *Helicobacter Pylori* dan keton urin (Pemeriksaan laboratorium dilakukan di RS setempat kecuali serologi *Helicobacter Pylori* dilakukan di Laboratorium Unit Riset Biomedik RSU Mataram.) Hasilnya dinyatakan seropositif jika > 0,675 (Nilai COV) dan seronegatif jika kurang dari 0,675. Nilai COV didapat dengan menggunakan (kontrol negatif 0,456 + kontrol positif 0,879)/2.
- Selanjutnya subjek dikelompokkan menjadi 2, yaitu kelompok dengan seropositif *Helicobacter Pylori* dan kelompok seronegatif *Helicobacter Pylori*. Hal yang sama juga dikerjakan pada kontrol dan hasil yang didapat dari pemeriksaan serologi *Helicobacter Pylori* akan dibandingkan antara kelompok kasus dan kontrol

### Pengolahan dan analisa data

Data penelitian dicatat pada lembar penelitian yang telah dipersiapkan, kemudian dilakukan editing dan koding. Data direkam dalam cakram magnetik komputer dan dilakukan proses validasi untuk pemberisihan data. Pengolahan data dilakukan dengan paket statistik SPSS versi 13.0 ke dalam bentuk tabel sesuai tujuan penelitian.

Analisa kesetaraan antara kelompok penelitian dilakukan pada variabel *Confounding* dengan uji *chi square* bagi variabel yang kualitatif. Pengukuran kekuatan hubungan kausatif dilakukan dengan penghitungan nilai Odds ratio (OR) dengan interval kepercayaan 95%. Dilakukan analisa *multi variate* dengan metode regresi logistik bagi variabel independen yang menunjukkan kemaknaan pada analisa bivariat. Batas kemaknaan yang dipergunakan adalah 5%.

## HASIL PENELITIAN

### Kesetaraan kelompok penelitian

Penelitian dikerjakan di ruang rawat inap obstetri-ginekologi dan poliklinik obstetri-ginekologi RS Dr. Cipto Mangunkusumo, RS Fatmawati, RS Gatot Subroto dan RSUD Tangerang mulai bulan Agustus 2006 sampai Oktober 2007.

**Tabel 1.** Sebaran karakteristik demografis berdasarkan kelompok penelitian

Karakteristik Demografis	Kelompok Penelitian				p
	Hiperemesis +		Hiperemesis -		
	n	%	n	%	
Kel. Usia:					
< 24 tahun	10	(18,2%)	16	(29,1%)	0,178
> 24 tahun	45	(81,8%)	39	(70,9%)	
Pendidikan:					
SD	8	(14,5%)	3	(5,5%)	0,200
SMP	12	(21,8%)	7	(12,7%)	
SMA	29	(52,7%)	35	(63,6%)	
Perguruan Tinggi	6	(10,9%)	10	(18,2%)	
Pekerjaan:					
Tidak Bekerja	41	(74,5%)	35	(63,6%)	0,216
Bekerja	14	(25,5%)	20	(36,4%)	

Tabel 1 di atas menunjukkan karakteristik demografis kelompok, tidak didapatkan perbedaan yang bermakna pada kelompok usia, pendidikan dan pekerjaan

**Tabel 2.** Sebaran karakteristik klinis berdasarkan kelompok penelitian.

Karakteristik Demografis	Kelompok Penelitian				p
	Hiperemesis +		Hiperemesis -		
	n	%	n	%	
Gravida:					
Primi	15	(27,3%)	21	(38,2%)	0,223
Multi	40	(72,7%)	34	(61,8%)	
Indeks Massa Tubuh:					
> 25	27	(49,1%)	7	(12,7%)	0,014
< 25	28	(50,9%)	48	(87,3%)	

Pada Tabel 2 sebaran karakteristik klinis terdapat perbedaan yang bermakna pada indeks masa tubuh dan tidak terdapat perbedaan bermakna pada gravida.

### Prevalensi *Helicobacter Pylori*

Pada Tabel 3 dapat dihitung prevalensi dengan rumus:  $\pi = p \pm 1,96 \times \sqrt{(P \times Q)/n}$ , maka didapatkan

prevalensi *Helicobacter Pylori* seropositif pada kelompok hiperemesis gravidarum adalah 56-97% - 77,63% dan prevalensi infeksi *Helicobacter Pylori* pada kelompok non HG sebesar 29,96% - 39,04%.

**Tabel 3.** Prevalensi *helicobacter pylori* berdasarkan kelompok penelitian

Kelompok Penelitian	Serologis Kelompok Penelitian				p	
	Ig G +		Ig G -			
	n	%	n	%	n	%
Hiperemesis Gravidarum (+)	37	67,3	18	32,7	55	100
Hiperemesis Gravidarum (-)	19	34,5	36	65,5	55	100
Jumlah	56	50,91	54	49,10	110	100

Pada Tabel 4 di bawah ini didapatkan hubungan yang bermakna antara infeksi *Helicobacter Pylori* dengan kejadian Hiperemesis Gravidarum p 0,001 dan Indeks Massa tubuh dengan kejadian Hiperemesis Gravidarum p 0,014.

**Tabel 4.** Hubungan faktor penentu dengan hiperemesis gravidarum

Faktor Determinan		Kelompok Penelitian				p	OR	IK 95%	
		HG +		HG -				Min	Mak
		n	%	n	%				
Infeksi HELICOBACTER PYLORI	Positif	37	67,3	19	34,5	0,001	3,9	1,8	8,6
	Negatif	18	32,7	36	65,5		Ref		
Klasifikasi usia	< 24 tahun	10	18,2	16	29,1	0,178	0,5	0,2	1,3
	≥ 24 tahun	45	81,8	39	70,9		Ref		
Gravida	1	15	27,3	21	38,2	0,223	0,6	0,3	1,4
	> 1	40	72,7	34	61,8		Ref		
Klasifikasi IMT	≥ 25	27	49,1	7	12,7	0,014	6,6	2,6	17,1
	< 25	28	50,9	48	87,3		Ref		
Pekerjaan	Tidak Bekerja	41	74,5	35	63,6	0,216	1,7	0,7	3,8
	Bekerja	14	25,5	20	36,4		Ref		
Pendidikan	9 tahun	20	36,4	10	18,2	0,2	2,6	1,1	5,2
	> 9 tahun	35	63,6	45	81,8		Ref		
Total		55	100,0	55	100,0				

**Tabel 5.** Analisis logistik regresi terhadap kelompok Hiperemesis Gravidarum

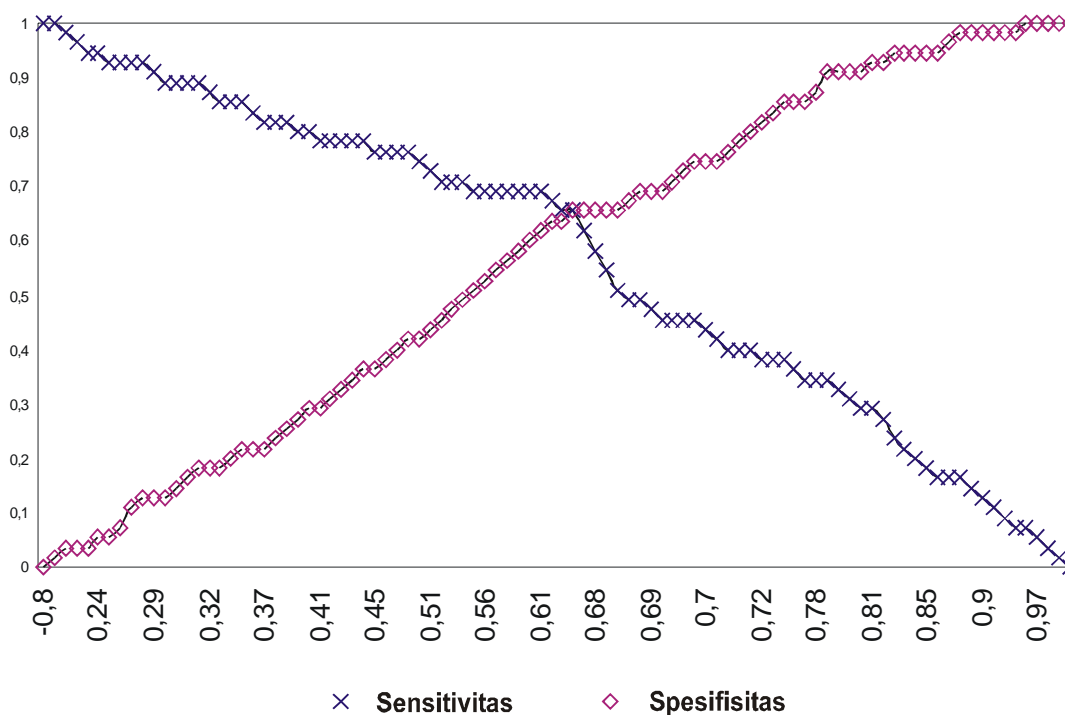
Faktor Independen	OR	95% CI		p
		Min	Maks	
Infeksi <i>Helicobacter Pylori</i> +	5,0	2,0	12,3	0,001
IMT ≥ 25	8,3	2,9	23,6	0,000

**Persamaan untuk menghitung probabilitas Hiperemesis Gravidarum:**

$$p = 1 / (1 + e^{-y}) = 1 / (1 + e^{-(-0.829 + 1,603 \text{ infeksi Helicobacter Pylori} + 2,117 \text{ IMT})})$$

**Tabel 6.** Probabilitas Hiperemesis Gravidarum

	Helicobacter Pylori	Indeks Massa Tubuh	Probabilitas Hiperemesis Gravidarum
Kasus 1	Ya	Ya	0,907
Kasus 2	Ya	Tidak	0,543
Kasus 3	Tidak	Ya	0,665
Kasus 4	Tidak	Tidak	0,195



**Gambar 2.** Grafik ROC untuk sensitifitas dan spesifisitas ELISA

Dengan pendekatan ROC maka dapat ditentukan letak titik potong (*cut off point*) pada nilai antibodi IgG *Helicobacter Pylori* untuk membedakan kasus-kasus hiperemesis gravidarum dengan yang non hiperemesis gravidarum pada titik potong 0,6775, di mana didapatkan nilai sensitivitas 61,6% dan nilai spesifisitas adalah 64,9%.

## PEMBAHASAN

Desain penelitian ini adalah *comparative cross sectional*, karena data infeksi *Helicobacter Pylori* tidak mungkin didapatkan sejak awal kehamilan namun walaupun desain ini tidak sebaik *case control* tetapi masih dapat dilakukan analisa statistik pada penelitian ini.

Pada penelitian ini, dari 55 kelompok kasus dan 55 kelompok kontrol didapatkan prevalensi infeksi *Helicobacter Pylori* sebanyak 67,3% pada kasus hiperemesis dan 32,7% pada kontrol yang tidak mengalami gejala tersebut, sedangkan prevalensi hiperemesis pada kehamilan muda sekitar 2-3%. Walaupun prevalensi *Helicobacter Pylori* yang didapat tidak sebesar hasil yang diteliti oleh Frigo<sup>4</sup> 1998 yang mendapat hasil prevalensi seropositif 90,5% atau Kocak<sup>7</sup> 1999 mendapat angka 91,5% namun didapatkan hubungan yang bermakna dengan  $p < 0,001$  OR 5 KI 95% 2-12.

Infeksi *Helicobacter Pylori* yang kemungkinan telah ada sebagai infeksi subklinis dapat timbul akibat adanya perubahan pH lambung yang disebabkan adanya akumulasi cairan akibat hormon steroid yang meningkat, dan perubahan pada imunitas humoral serta seluler yang mengakibatkan kerentanan terhadap kuman *Helicobacter Pylori* juga meningkat.<sup>4-8</sup> Jacoby<sup>15</sup> tahun 1999 melaporkan tiga pasien hiperemesis gravidarum yang tidak menunjukkan respons dengan terapi simptomatis. Pemeriksaan yang dilakukan menunjukkan serologis *Helicobacter Pylori* yang positif dan setelah mendapat pengobatan antibiotik dan inhibitor dan pompa proton menunjukkan perbaikan gejala, demikian juga dengan El Younis<sup>10</sup> tahun 1998 juga melaporkan 5 kasus yang sama.

Karakteristik peserta penelitian ini sebagian besar berasal dari golongan sosial ekonomi lemah, dalam literatur dikatakan besar kemungkinan adanya hubungan kuman *Helicobacter Pylori* dengan tingkat sosio-ekonomi, higiene dan etnis.<sup>5,16</sup> Pada penelitian ini tidak dilakukan penggolongan suku maupun pendapatan karena dianggap populasi penelitian ini berasal dari etnis yang sama yaitu melayu dan hampir semua populasi penelitian merupakan pasien tidak mampu. Tingkat pendidikan yang dibagi menjadi 2 kelompok yaitu kelompok pendidikan 9 tahun dan lebih dari 9 tahun. Pada perbandingan ini tidak didapatkan hubungan ber-

makna antara tingkat pendidikan dengan kejadian hiperemesis gravidarum  $p$  0,20 hal ini bisa disebabkan oleh karena jumlah populasi penelitian yang berpendidikan minimal SMA ( $> 9$  tahun), cukup banyak, sehingga jumlah kelompok pendidikan rendah ( $< 9$  tahun) yang dihitung tidak cukup besar, namun dengan OR 2,6 KI 95% 1,1 - 6,2 maka masih ada hubungan antara pendidikan rendah yang mungkin dapat dikaitkan dengan pola hidup serta hygiene buruk dengan hiperemesis. Pada penelitian ini tidak dicari hubungan usia gestasi dengan hiperemesis karena dipikirkan bahwa usia kehamilan 6-16 minggu merupakan usia yang paling sering untuk terjadinya HG dengan puncak sekitar 8-12 minggu dan berangsur-angsur akan menurun seiring bertambahnya usia kehamilan.

Penyebab pasti hiperemesis gravidarum sampai saat ini masih belum jelas dan multifaktorial.<sup>2,3,17-21</sup> infeksi *Helicobacter Pylori* bukan merupakan satu-satunya faktor penyebab terjadinya hiperemesis gravidarum. Pada penelitian ini didapatkan hubungan yang bermakna antara indeks massa tubuh dengan hiperemesis gravidarum, OR8,3 CI 95% 2,9-23,6 data ini sesuai dengan berbagai literatur yang menyebutkan berat badan berlebih sebagai salah satu risiko hiperemesis gravidarum.<sup>3,17,18,20,21</sup> Penelitian oleh Depue<sup>22</sup> 1987 mengenai epidemiologi pada hiperemesis gravidarum mendapatkan OR sebesar 1,5. untuk berat badan berlebih/*overweight* (IMT 25) sebagai salah satu faktor risiko terjadinya hiperemesis, mekanismenya belum jelas tetapi dipikirkan adanya estradiol dan bertambahnya estrogen exogen dari lemak yang dapat menyebabkan muntah pada kehamilan muda. Pada penelitian ini tidak ditemukan hubungan bermakna antara primigravida, usia muda ( $< 24$  tahun) dengan hiperemesis gravidarum. Data ini tidak sesuai dengan kepustakaan yang menyatakan primi serta umur muda merupakan faktor risiko yang berhubungan dengan HG. Hal ini bisa dikarenakan jumlah populasi penelitian yang berumur di bawah 24 tahun dan primigravida sedikit.

Ada beberapa penyebab yang diperkirakan menjadi penyebab hiperemesis gravidarum antara lain<sup>3,17,18,20,21</sup>: kadar hormon pada kehamilan, tirotoksiosis, dismotilitas gastrointestinal atas, faktor psikologis, abnormalitas hepar, defisiensi nutrisi dan *Helicobacter Pylori*. Oleh karena itu dalam mencari penyebab hiperemesis gravidarum harus dipikirkan semua hal tersebut di atas atau dengan kata lain beberapa hal tersebut di atas merupakan variabel perancu.

Pada penderita hiperemesis gravidarum yang tidak menunjukkan respons terhadap pengobatan simptomatis dan cenderung menetap sampai trimes-

ter kedua maka infeksi *Helicobacter Pylori* dapat dipikirkan sebagai salah satu faktor penyebab hiperemesis gravidarum.<sup>14,24</sup> Pemeriksaan adanya infeksi *Helicobacter Pylori* dapat dideteksi dengan cara yang relatif mudah dan murah, yaitu dengan pemeriksaan serum untuk mendapatkan IgG yang positif terhadap *Helicobacter Pylori*, bila hasil pemeriksaan positif maka dapat dipertimbangkan untuk memberikan pengobatan yang relatif aman dan murah yaitu dengan memberikan antibiotika dan inhibitor pompa proton. Jacoby<sup>15</sup> tahun 1999 melaporkan tiga pasien dengan hiperemesis gravidarum yang tidak menunjukkan perbaikan dengan pengobatan simptomatis, menunjukkan hasil serologis yang positif terhadap *Helicobacter Pylori* dan setelah pemberian antibiotik serta inhibitor pompa proton, ketiga pasien tersebut menunjukkan perbaikan gejala. Penelitian ini mempunyai keterbatasan antara lain:

- Tidak dilakukan pemeriksaan hormon tiroid, T4 dan TSH pada kelompok kasus, melainkan hanya dengan pemeriksaan fisik melihat adanya pembesaran kelenjar tiroid dan anamnesis adanya riwayat penyakit tiroid sebelumnya, karena biaya yang sangat besar. Selain itu, juga mengacu pada penelitian oleh Wilson<sup>3</sup> tahun 1992 yang menyatakan tidak ditemukannya abnormalitas hormon tiroid pada penderita hiperemesis gravidarum, namun peneliti menyadari bahwa hal ini masih dapat menyebabkan bias dalam penelitian ini.
- Tidak melakukan tes *Minnesota Multiphasic Personality Inventory* (MMPI), untuk menilai adanya gangguan psikologi dalam kehamilan karena selain memerlukan waktu yang lama, juga pemeriksaan ini harus dilakukan oleh dokter psikiatri.<sup>23</sup> Pada penelitian ini digunakan kriteria *Edinburg Depression Scale*<sup>24</sup> (EDS) sebagai cara untuk mengeksklusi adanya gangguan psikologis pada kelompok kasus. EDS merupakan alat ukur kuisioner yang mempunyai 10 pertanyaan dengan kriteria penilaian 0-3 dan batas normal jika skoring nilai  $< 9$ . Pada penelitian Irawati Ismail 2002<sup>25</sup> mengenai risiko depresi prabersalin EDS telah divalidasi terhadap DSM IV dan memiliki sensitivitas 62,5% dengan spesifisitas ROC 0,804 dan reabilitas 80,1%.

## KESIMPULAN

- Dengan tingkat kepercayaan 95% dapat disimpulkan bahwa prevalensi infeksi *Helicobacter Pylori* pada perempuan hamil yang mengalami

hiperemesis gravidarum adalah 56,97% - 77,63% dan pada yang tidak mengalami hiperemesis gravidarum sebesar 29,96% - 39,04%.

- Pada perempuan hamil muda yang terinfeksi *Helicobacter Pylori* mempunyai risiko lebih tinggi untuk mengalami hiperemesis gravidarum.
- Pada perempuan hamil muda dengan berat badan berlebih mempunyai risiko lebih tinggi untuk mengalami hiperemesis gravidarum.

### SARAN

- Perlu dilakukan penelitian untuk dapat menentukan nilai serologis *Helicobacter Pylori* pada awal kehamilan (studi kohort) sebagai dasar untuk menentukan analisa lebih lanjut serta menyingkirkan faktor perancu yang dapat menyebabkan bias.
- Pada penderita hiperemesis gravidarum yang tidak menunjukkan perbaikan gejala dengan pengobatan standar sebaiknya dilakukan pemeriksaan adanya infeksi *Helicobacter Pylori*.
- Apabila pemeriksaan serologis menunjukkan hasil positif pada pasien, maka kepadanya dapat diberikan pengobatan eradikasi kuman *Helicobacter Pylori*.

### RUJUKAN

1. Miller F. Nausea and vomiting in pregnancy: The problem of perception-Is it really a disease? *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: 182-3
2. Progestian P, Indarti J, Nuranna L. Diagnosis dan pengobatan rasional hiperemesis gravidarum. *Maj Obstet Ginekol Indones*. 2002; 26(2): 97-8
3. Eliakim R, Abulafia O, Sherer DM. Hyperemesis Gravidarum. A current review, in: Auld PAM, Krauss AN, Gilstrap, Lang C, Niebyl. *Am J Perinatol*. 2000; 17(4): 207-18
4. Frigo P, Lang C, Reisenberger K, Kolbl H, Hirsch L. Hyperemesis gravidarum associated with *Helicobacter Pylori* seropositivity. *Obstet Gynecol* 1998; 91: 615-7
5. Syam FA, Kolopaking MS, Rani AA. Cical Review. *Helicobacter Pylori*: Diagnosis and Treatment. *Medical Progress* July 2001; 16-7
6. Kazerooni T, Taallom M, Ghaderi A. *Helicobacter Pylori* Seropositivity among patients with Hyperemesis Gravidarum. *IJMS*. 2002; 2(2): 67-9
7. Kocak I, Akcan Y, Ustun C, Demirel C, Cengiz L, Yanik FF. *Helicobacter Pylori* Seropositivity in patient with hyperemesis gravidarum. *Int J Gynecol Obstet* 1999; 66: 251-4
8. Liangbin XIA, Jing Y, Aibin LI, Shaohui T, Quingzhen Dan C. Relationship between hyperemesis gravidarum and *Helicobacter pylori* seropositivity. *Chinese Medical Journal* 2004; 117 (2): 301-2
9. Hayakawa S, Nakajima N, Suzuki K, Yoshinaga H, Arakawa Y, Satoh K, Yamamoto T. Frequent presence of *Helicobacter Pylori* genome in the saliva of patients with hyperemesis gravidarum. *Am J Perinatol* 2000; 17: 243-7
10. El Younis CM, Abulafia O, Sherer DM. Rapid marker response of severe hiperemesis gravidarum to oral erythromycin. *Am J Perinatol*. 1999; 16: 85-8
11. Jacobson GF, Autry AM, Somer-Shely TL, Pieper KL, Kirby RS. *Helicobacter Pylori* Seropositivity and hyperemesis gravidarum. *J Reprod Med*. 2003; 48(8): 578-82
12. Larraz J, Marin N, Pineiro L, Cilla G, Perez-Trallero E. Lack of relationship between infection by *Helicobacter Pylori* and vomiting that usually occurs during pregnancy, although possible relationship with severe forms of emesis. *Rev Esp Enferm Dig*. 2002; 94(7): 417-22
13. Weyermann M, Brenner H, Adler G, Yasar Z, Vesely AH, Grab D, Kreinberg R, Rothenbacher D. *Helicobacter Pylori* infection and the occurrence and severity of gastrointestinal symptoms during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2003; 526-30
14. Walsh JH, Peterson WL. Review Article. The treatment of *Helicobacter Pylori* Infection in the management of peptic Ulcer Disease. *The New England Journal of Medicine*. 1995; 12: 984-91
15. Goodwin TM. Nausea and vomiting of pregnancy: An obstetric syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: 184-9
16. Soemohardjo S, Gunawan S, Muttaqin Z, Muliaty D. Pentingnya antigen starin local untuk pembuatan kit diagnostic untuk deteksi antibodi terhadap *Helicobacter pylori*. *Artikel Dexa Medica*, No. 4, vol. 8, Okt-Des 1995; 23-6
17. Goodwin MT. Hyperemesis Gravidarum. *Clinical Obstetri and Gynecology*. 1998; 41(3): 597-605
18. Philip B. Hyperemesis Gravidarum: Literature Review. *Wisconsin Med J*. 2003; 102(3): 46-51
19. Gadsby R, Barney A, Jagger C. A prospective study of nausea and vomiting during pregnancy. *Br J Gen Prec*. 1993; 43: 245-8
20. Kuscu NK, Koyuncu F. *PMJ Online*. Hyperemesis Gravidarum: current concept and management 2002, 78 <http://pmj.bmjournals.com/cgi/content/full/78/916/76>
21. Ismail KS, Kenny L. Review on hyperemesis gravidarum: Best Practise & Research *Clinical Gastroenterology*. 2007; 21(5): 755-69
22. Depue R, Bernstein L, Ross L. Hyperemesis Gravidarum in relation to estradiol level, pregnancy outcome and other maternal factor: A seroepidemiologic study. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 156(5): 1137-41
23. Fairweather DV. Nausea and vomiting in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1968; 102(1): 135-75
24. Josephine M, Murray D. The Use Eddinburg Post natal Depression Scale in research to explore the relationship between antenatal and post natal dysphoria. *Perinatal Psychiatry, the royal college of psychiatrists*, Gaskell London. 1994: 169-80
25. Ismail Irawati R. Faktor Risiko Depresi Pra bersalin dan Depresi Pascabersalin. Minat khusus pada dukungan sosial dan kesesuaian hubungan suami istri. *Desertasi FKM Universitas Indonesia* Juli 2002: 62-3