

Peningkatan Resistensi Antibiotik Clarithromycin dan Metronidazole terhadap *Helicobacter pylori* dan Tinjauan Implikasinya terhadap Terapi *Peptic Ulcer Disease*

Salsabila¹, Ni Putu Widiadnyani Putri², Keisha Andini Sakina³, Riesky Maulani⁴, Baiq Mufida Lisya Fatiha⁵, Tuhfatul Ulya^{6*}

¹Universitas Mataram, Indonesia

^{2,3,4,5,6}Universitas Mataram, Indonesia

*Corresponding author: tuhfatululya@staff.unram.ac.id

Abstrak: Penyakit tukak peptik (PUD) merupakan salah satu gangguan saluran cerna yang masih menjadi masalah kesehatan global, dengan sebagian besar kasus berkaitan dengan infeksi *Helicobacter pylori*. Keberhasilan terapi eradikasi bergantung pada efektivitas antibiotik yang digunakan, terutama clarithromycin dan metronidazole. Namun, meningkatnya resistensi *H. pylori* terhadap kedua antibiotik tersebut menjadi tantangan utama karena dapat menyebabkan kegagalan terapi dan rendahnya angka eradikasi. Artikel tinjauan ini bertujuan untuk mengkaji perkembangan pola resistensi terhadap clarithromycin dan metronidazole serta implikasinya terhadap keberhasilan terapi eradikasi. Berbagai penelitian menunjukkan bahwa resistensi clarithromycin menurunkan efektivitas terapi triple standar yang terdiri atas penghambat pompa proton (PPI), clarithromycin, dan amoksisilin atau metronidazole. Resistensi metronidazole juga berkontribusi terhadap kegagalan eradikasi, meskipun pada kondisi tertentu efektivitasnya dapat ditingkatkan melalui penyesuaian dosis atau durasi terapi. Oleh karena itu, pemilihan regimen terapi perlu disesuaikan dengan pola resistensi setempat dan penggunaan antibiotik yang rasional. Terapi alternatif, seperti kuadrupel berbasis bismut, dapat dipertimbangkan pada wilayah dengan resistensi tinggi. Pemantauan resistensi secara berkelanjutan penting untuk meningkatkan keberhasilan eradikasi *H. pylori* dan luaran klinis pasien PUD.

Kata kunci: Resistensi *Helicobacter pylori*; Resistensi clarithromycin; Resistensi metronidazole; Kegagalan eradikasi; Terapi ulkus peptikum

Abstract: *Peptic Ulcer Disease (PUD) remains a significant global health problem, with a substantial proportion of cases associated with Helicobacter pylori infection. The success of eradication therapy depends largely on antibiotic effectiveness, particularly that of clarithromycin and metronidazole. However, increasing H. pylori resistance to these antibiotics has become a major challenge, leading to treatment failure and reduced eradication rates. This review aims to examine current H. pylori resistance patterns to clarithromycin and metronidazole and their implications for eradication therapy. Evidence from various studies indicates that clarithromycin resistance reduces the efficacy of standard triple therapy consisting of a proton pump inhibitor (PPI), clarithromycin, and either amoxicillin or metronidazole. Metronidazole resistance also contributes to eradication failure, although its impact may be partially overcome by adjusting the dose or extending treatment duration. Therefore, therapeutic regimens should be selected based on local resistance patterns and rational antibiotic use. Alternative regimens, such as bismuth-based quadruple therapy, may be considered in regions with high resistance rates. Continuous surveillance of H. pylori antibiotic resistance is essential to improve eradication success and clinical outcomes in patients with PUD.*

Keywords: *Helicobacter pylori resistance; Clarithromycin resistance; Metronidazole resistance; Eradication failure; Peptic ulcer therapy*

Pendahuluan

Penyakit tukak peptik atau *Peptic Ulcer Disease* (PUD) masih menjadi salah satu permasalahan kesehatan yang signifikan karena dapat menimbulkan komplikasi, seperti perdarahan gastrointestinal dan perforasi. Berdasarkan analisis *Global Burden of Disease* (GBD) 2021, pada tahun 2021 terdapat sekitar 2.854.370 kasus insiden, 6.567.782 kasus prevalen, 230.217 kematian, dan 6.057.594 *disability-adjusted life years* (DALYs) akibat PUD secara global. Meskipun jumlah kasus absolut meningkat dibandingkan tahun 1990, *age-standardized incidence*

rate (ASIR) menurun dari 57,14 menjadi 34,10 per 100.000 penduduk, sedangkan *age-standardized mortality rate* (ASMR) menurun dari 7,14 menjadi 2,75 per 100.000 penduduk. Beban PUD juga berkaitan dengan beberapa faktor risiko, termasuk merokok dan penggunaan obat antiinflamasi nonsteroid (NSAID), sehingga PUD masih menjadi masalah kesehatan yang perlu diperhatikan secara global (Hao *et al.*, 2025).

Di antara berbagai faktor yang berperan dalam perkembangan PUD, infeksi *Helicobacter pylori* merupakan salah satu faktor penting pada penyakit gastroduodenal. Infeksi *H. pylori* masih tersebar luas di berbagai populasi dunia meskipun prevalensinya menunjukkan kecenderungan menurun. Tinjauan sistematis dan meta-analisis yang mencakup 224 penelitian dari 71 negara atau wilayah dengan total 2.979.179 individu menunjukkan bahwa prevalensi global *H. pylori* menurun dari 58,2% pada periode 1980–1990 menjadi 43,1% pada periode 2011–2022. Meskipun terjadi penurunan prevalensi, *H. pylori* masih menginfeksi sebagian besar populasi di berbagai wilayah dan tetap menjadi masalah kesehatan global (Li *et al.*, 2023).

Di Indonesia, infeksi *H. pylori* memiliki karakteristik epidemiologi yang berbeda dibandingkan dengan beberapa negara Asia lainnya. Prevalensi infeksi *H. pylori* di Indonesia secara umum dilaporkan relatif rendah, tetapi terdapat variasi geografis antarwilayah. Kondisi tersebut menunjukkan bahwa strategi diagnosis dan eradikasi perlu mempertimbangkan karakteristik epidemiologi serta pola resistensi antibiotik di wilayah setempat. Oleh karena itu, ketersediaan data lokal mengenai resistensi antibiotik menjadi penting dalam menentukan strategi eradikasi yang tepat pada pasien dengan infeksi *H. pylori* di Indonesia (Syam *et al.*, 2023).

Patogenesis infeksi *H. pylori* dipengaruhi oleh berbagai faktor virulensi yang memungkinkan bakteri berkolonisasi dan bertahan pada lingkungan lambung serta berinteraksi dengan sel epitel pejamu. Faktor virulensi utama meliputi *cytotoxin-associated gene A* (CagA), *vacuolating cytotoxin A* (VacA), urease, dan berbagai protein adhesi. Faktor-faktor tersebut berperan dalam kolonisasi, penghindaran terhadap respons pertahanan pejamu, induksi inflamasi, serta kerusakan mukosa yang dapat berkontribusi terhadap perkembangan penyakit gastroduodenal, termasuk ulkus peptikum (Bhattacharjee *et al.*, 2024). Adapun penatalaksanaan infeksi *H. pylori* dilakukan melalui terapi eradikasi yang mengombinasikan obat penekan sekresi asam dengan antibiotik. Berbagai antibiotik dapat digunakan dalam regimen eradikasi, antara lain amoksisilin, clarithromycin, metronidazole, levofloksasin, dan tetrasiklin. Namun, keberhasilan terapi dapat dipengaruhi oleh berkembangnya resistensi antibiotik, terutama terhadap clarithromycin dan metronidazole. Resistensi tersebut dapat menyebabkan penurunan efektivitas regimen eradikasi dan meningkatkan kemungkinan kegagalan terapi. Perkembangan resistensi juga berkaitan dengan paparan antibiotik sebelumnya, penggunaan antibiotik yang tidak tepat, serta variasi geografis pola resistensi (Lukas *et al.*, 2025).

Resistensi antibiotik menjadi salah satu tantangan utama dalam eradikasi *H. pylori* karena

dapat menyebabkan regimen yang sebelumnya efektif menjadi kurang optimal. Clarithromycin dan metronidazole merupakan antibiotik yang digunakan dalam berbagai regimen eradikasi, sehingga munculnya resistensi terhadap kedua antibiotik tersebut perlu menjadi pertimbangan dalam pemilihan terapi. Pemilihan regimen yang tidak sesuai dengan pola resistensi dapat meningkatkan risiko kegagalan eradikasi, sehingga pemantauan resistensi dan riwayat penggunaan antibiotik penting dalam menentukan terapi yang tepat (Lukas *et al.*, 2025).

Permasalahan resistensi antibiotik *H. pylori* juga telah dilaporkan di Indonesia. Studi surveilans terhadap 849 pasien dispepsia dari 11 kota di Indonesia berhasil mengkultur 77 strain *H. pylori*. Hasil penelitian menunjukkan resistensi terhadap clarithromycin sebesar 9,1%, sedangkan resistensi terhadap metronidazole mencapai 46,7%. Selain itu, resistensi metronidazole ditemukan lebih tinggi pada strain yang berasal dari Pulau Sumatra dibandingkan dengan wilayah lainnya. Temuan tersebut menunjukkan adanya variasi pola resistensi antibiotik *H. pylori* antarwilayah di Indonesia (Miftahussurur *et al.*, 2016).

Tingginya resistensi terhadap metronidazole dan adanya variasi resistensi antarwilayah menunjukkan bahwa pemilihan regimen eradikasi *H. pylori* perlu mempertimbangkan pola resistensi antibiotik lokal. Konsensus Indonesia merekomendasikan pemilihan regimen alternatif berdasarkan data resistensi setempat atau hasil uji kepekaan antibiotik apabila tersedia. Resistensi terhadap metronidazole dan levofloksasin di Indonesia dilaporkan tinggi, sedangkan penggunaan regimen berbasis clarithromycin perlu dipertimbangkan pada wilayah dengan tingkat resistensi clarithromycin yang tinggi untuk meningkatkan keberhasilan eradikasi *H. pylori* (Syam *et al.*, 2023).

Perkembangan resistensi antibiotik juga memengaruhi pemilihan regimen eradikasi. Pedoman *American College of Gastroenterology* tahun 2024 merekomendasikan *optimized bismuth quadruple therapy* selama 14 hari sebagai regimen pilihan pada pasien yang belum mendapatkan terapi eradikasi ketika sensitivitas antibiotik tidak diketahui. Pedoman tersebut juga menyatakan bahwa regimen penyelamatan yang mengandung clarithromycin atau levofloksasin sebaiknya digunakan apabila sensitivitas terhadap antibiotik tersebut telah dikonfirmasi. Hal ini menunjukkan bahwa pemilihan terapi eradikasi perlu mempertimbangkan kemungkinan resistensi antibiotik untuk meningkatkan keberhasilan pengobatan (Chey *et al.*, 2024). Dengan demikian, resistensi antibiotik *H. pylori*, khususnya terhadap clarithromycin dan metronidazole, menjadi tantangan penting dalam keberhasilan terapi eradikasi dan penatalaksanaan PUD. Oleh karena itu, diperlukan kajian literatur untuk menelaah perkembangan resistensi kedua antibiotik tersebut terhadap *H. pylori* serta implikasinya terhadap pemilihan dan keberhasilan terapi PUD.

Metode

Penelitian ini menggunakan metode *literature review* untuk mengumpulkan, menyaring,

dan mengevaluasi data sekunder mengenai peningkatan resistensi antibiotik clarithromycin dan metronidazole terhadap *H. pylori* serta implikasinya terhadap terapi Peptic Ulcer Disease (PUD). Pencarian literatur dilakukan melalui basis data PubMed, ScienceDirect, dan Google Scholar dengan rentang publikasi tahun 2015–2025 menggunakan kata kunci "*Helicobacter pylori antibiotic resistance*", "*clarithromycin resistance*", "*metronidazole resistance*", "*H. pylori eradication failure*", dan "*PUD therapy*".

Proses seleksi literatur dilakukan secara bertahap mengikuti alur identifikasi, penyaringan dan penilaian kelayakan. Pada tahap identifikasi, diperoleh 137 artikel, yang kemudian berkurang menjadi 120 artikel setelah 17 artikel duplikat dihapus. Sebanyak 120 artikel tersebut dilanjutkan ke tahap skrining judul dan abstrak, dan 87 artikel diantaranya dikeluarkan karena tidak relevan dengan fokus penelitian, sehingga tersisa 33 artikel untuk penilaian teks lengkap. Pada tahap penilaian kelayakan, 23 artikel dikeluarkan karena tidak memenuhi kriteria inklusi, sehingga diperoleh 10 artikel yang memenuhi kriteria dan digunakan dalam analisis akhir.

Artikel yang diikutsertakan merupakan penelitian klinis pada manusia berupa penelitian asli, *systematic review*, atau meta-analisis dengan data klinis yang relevan mengenai resistensi clarithromycin dan metronidazole serta dampak resistensi terhadap keberhasilan regimen eradikasi atau terapi PUD. Data yang diekstraksi dari 10 artikel meliputi karakteristik subjek, jumlah sampel, angka resistensi terhadap kedua antibiotik, implikasi resistensi terhadap efektivitas terapi, dan hasil utama penelitian. Data selanjutnya disusun dalam tabel komparatif dan dianalisis secara naratif serta komparatif untuk mengidentifikasi pola resistensi, pengaruhnya terhadap keberhasilan terapi, serta implikasinya terhadap pemilihan regimen terapi yang tepat.

Hasil dan Pembahasan

Peningkatan resistensi antibiotik terhadap *Helicobacter pylori* telah menjadi isu global yang berdampak langsung pada efektivitas berbagai regimen eradikasi. Kondisi ini berkontribusi pada menurunnya tingkat eradikasi terapi standar dan meningkatnya kebutuhan alternatif terapi berbasis bukti. Pada *review jurnal* ini, dilakukan analisis data untuk menggambarkan variasi angka resistensi dan implikasinya terhadap terapi *Peptic Ulcer Disease*, tabel berikut menyajikan rangkuman temuan dari berbagai penelitian, mencakup sumber data, jumlah subjek, persentase resistensi clarithromycin dan metronidazole, implikasi klinis, serta hasil utama yang dilaporkan. Hasil review dapat dilihat pada (Tabel 1.)

Tabel 1. Analisis Data Resistensi Clarithromycin dan Metronidazole

Sumber	Subjek dan Jumlah Sampel	Angka Resistensi		Implikasi terhadap Terapi PUD	Hasil
		Claritromycin	Metronidazole		

Zhang <i>et al.</i> , 2020	Manusia (79)	36.7%	68.4%	Resistensi Clarithromycin > 15% menunjukkan <i>triple therapy</i> tidak di boleh digunakan. Resistensi Metronidazole yang tinggi dalam regimen empiris menyebabkan kegagalan eradikasi yang besar. Perlu diberikan <i>bismuth quadruple therapy</i> (PPI + bismuth+ tetracycline+ Metronidazole)	Tingkat resistensi <i>Helicobacter pylori</i> terhadap metronidazole dan clarithromycin sangat tinggi, dengan metronidazole menjadi yang paling dominan. Sehingga terapi standar menjadi kurang efektif. Karena itu, pemilihan antibiotik harus berdasarkan uji sensitivitas agar eradikasi berhasil dan mencegah kekambuhan PUD.
Waheed <i>et al.</i> , 2023	Manusia (54)	44.44%	48.18%	Perlu diberikan terapi dengan antibiotik yang lain.	Clarithromycin dan Metronidazole memiliki angka resistensi yang hampir sama besar, dan tidak dianjurkan sebagai terapi empiris untuk eradikasi <i>H. pylori</i> pada anak.
Iqbal <i>et al.</i> , 2024	Manusia (58)	58.62%	90%	Perlu diberikan terapi berbasis bismuth dengan antibiotik yang lain (levofloxacin + bismuth)	Metronidazole dan Clarithromycin menunjukkan angka resistensi tinggi pada <i>H. pylori</i> , sehingga keduanya tidak efektif digunakan sebagai terapi empiris dan hanya boleh diberikan jika hasil uji sensitivitas mendukung.
Bujanda <i>et al.</i> , 2024	Pasien naif (2.852) + pasien non-naif (1.118)	Pasien naif: 22% Pasien non-naif: 49%	Pasien naif: 27% Pasien non-naif: 41%	Naif: eradikasi kapsul tunggal 3-in-1, terapi quadrupel dengan bismut, dan terapi bersamaan dengan tinidazol merupakan pilihan terbaik pada pasien naif. Non-naif: kapsul tunggal 3-in-1 dan triple dengan levofloksasin.	Penelitian tersebut menunjukkan angka resistensi metronidazole dan Clarithromycin yang cukup tinggi. Sehingga diperlukan pemberian regimen terapi dengan quadruple + bismuth + tinidazole, serta untuk pasien non naif diberikan regimen terapi triple levofloksasin.
Biernat <i>et al.</i> , 2020	Pasien anak (108) Usia 2-18 tahun	31%	35%	Perlunya regimen alternatif untuk terapi dengan menggunakan seperti, <i>bismuth quadruple</i> atau terapi yang berbasis uji sensitivitas.	Penelitian tersebut menunjukkan resistensi <i>H.pylori</i> terhadap metronidazole dan clarithromycin cukup tinggi yang menyebabkan terapi standar kurang efektif dan diperlukan regimen alternatif untuk terapi.

Bricker-Ford, 2021	Wanita 84 tahun (1)	16%	20%	Resistensi clarithromycin di suatu wilayah $\geq 15\%$, maka regimen berbasis clarithromycin tidak boleh digunakan sebagai terapi empiris. Perlu diberikan terapi alternatif dengan antibiotik lainnya. resistensi metronidazole perlu diberikan terapi kuadrupe dengan antibiotik lain dan dengan kombinasi <i>bismuth quadruple</i> .	Penelitian menunjukkan resistensi <i>H. pylori</i> terhadap metronidazole dan clarithromycin sangat tinggi, sehingga terapi standar menjadi kurang efektif dan perlu pemilihan antibiotik berbasis uji sensitivitas agar eradikasi berhasil dan kekambuhan PUD dapat dicegah.
Alba <i>et al.</i> , 2017		>20%	>70%	Perlunya dilakukan pemberian antibiotik lainnya dengan <i>triple therapy</i> .	yang resisten terhadap kedua antibiotik ini, angka eradikasi dengan sequential therapy turun drastis hingga 36,4%, sedangkan concomitant therapy masih lebih baik dengan 75%. Karena itu, pemilihan terapi harus mempertimbangkan uji sensitivitas antibiotik atau menggunakan regimen alternatif seperti concomitant, hybrid, atau tailored therapy agar eradikasi tetap optimal.
Kotilea <i>et al.</i> , 2023	2-17 tahun	11%	22.9%	Perlunya dilakukan biopsi rutin dari antrum dan korpus, untuk pemeriksaan sensitivitas antibiotik, sehingga terapi yang dipilih dapat disesuaikan dan peluang eradikasi menjadi lebih tinggi.	Antibiotik Metronidazole menunjukkan kasus resistensi yang lebih tinggi daripada Clarithromycin. Sehingga Pemilihan terapi dapat disesuaikan untuk mencapai efektivitas yang tinggi.
Haddadi <i>et al.</i> , 2020	128 pasien	7.2%	70.1%	Resistensi clarithromycin yang masih rendah mendukung kelayakan penggunaannya dalam terapi, sedangkan tingginya resistensi metronidazole hingga 70,1% membuat obat tersebut kurang dapat diandalkan dalam eradikasi.	Tingkat resistensi terhadap metronidazole di kalangan strain <i>H. pylori</i> mencapai tingkat yang cukup tinggi, yaitu sekitar 70.1%, menunjukkan tantangan besar dalam pengobatan infeksi <i>H. pylori</i> yang membutuhkan penanganan khusus dan strategi antimikroba yang lebih efektif; sementara itu clarithromycin dengan angka lebih rendah yaitu 7.2%, tetap menjadi perhatian karena antibiotik dalam terapi lini

					pertama, dan keberadaan resistensi ini dapat memperburuk keberhasilan pengobatan serta meningkatkan kemungkinan kegagalan terapi, terutama mengingat adanya korelasi antara resistensi antibiosis dan faktor genetik seperti keberadaan hipoA dan homB yang terkait dengan resistensi dan risiko perkembangan kanker lambung.
Metwally <i>et al.</i> , 2022	134 pasien	40%	100%	Metronidazole tidak lagi layak digunakan dalam regimen lini pertama maupun kedua sehingga perlu diganti dengan opsi berbasis quinolone. Sementara itu, clarithromycin membuat penggunaan <i>triple therapy</i> tidak direkomendasikan, sehingga diperlukan peralihan ke regimen seperti levofloxacin atau moxifloxacin.	Hasil dari resistensi clarithromycin dan metronidazole dalam studi ini menunjukkan bahwa terdapat resistensi tinggi terhadap kedua antibiotik tersebut. Resistensi terhadap metronidazole secara individual adalah 100%, sementara resistensi terhadap clarithromycin adalah sekitar 40%. Hal ini menunjukkan bahwa kedua obat tersebut memiliki tingkat keberhasilan yang terbatas untuk digunakan sebagai bagian dari terapi pertama dalam pengobatan <i>H. pylori</i> di Mesir, karena tingginya tingkat resistensi yang mengurangi efektivitas.

Berdasarkan analisis berbagai penelitian pada Tabel 1, resistensi *H. pylori* terhadap clarithromycin dan metronidazole menunjukkan pola yang tinggi dan bervariasi antarwilayah. Resistensi clarithromycin berkisar antara 36,7% hingga 58,62%, sedangkan resistensi metronidazole mencapai 48,18% hingga 100%, yang menunjukkan bahwa efektivitas regimen berbasis kedua antibiotik tersebut semakin terbatas. Temuan ini memperkuat pentingnya mempertimbangkan pola resistensi lokal dan hasil uji sensitivitas dalam pemilihan regimen eradikasi, terutama pada wilayah dengan prevalensi resistensi yang tinggi. Dengan demikian, penggunaan terapi empiris yang mengandung clarithromycin atau metronidazole perlu dipertimbangkan secara selektif untuk mencegah kegagalan eradikasi akibat resistensi antibiotik.

Tingginya tingkat resistensi membawa dampak klinis yang cukup serius. Risiko kegagalan eradikasi meningkat, kemungkinan kekambuhan penyakit tukak lambung semakin besar, dan secara praktis diperlukan terapi yang lebih kompleks serta lebih mahal. Oleh karena itu, untuk mengoptimalkan keberhasilan pengobatan *H. pylori* terapi eradikasi yang dipilih harus didasarkan pada uji sensitivitas antibiotik secara individual serta mempertimbangkan profil resistensi lokal. Sangat penting menggunakan metode pengobatan yang adaptif dalam praktik klinis karena mutasi genetik pada *H. pylori* merupakan faktor utama penyebab resistensi ini.

Tingkat resistensi antibiotik terhadap *H. pylori*, khususnya pada clarithromycin dan metronidazole, menunjukkan peningkatan yang signifikan di berbagai wilayah dan memberikan dampak langsung terhadap penurunan keberhasilan terapi standar. Resistensi clarithromycin >15% menjadi pertimbangan untuk tidak menggunakan *triple therapy* sebagai terapi lini pertama karena efektivitas eradikasinya (Zhang *et al.*, 2020). Hal ini diperkuat oleh data yang menunjukkan bahwa *sequential therapy* hanya mampu mencapai eradikasi sekitar 36,4% pada strain yang resisten terhadap kedua antibiotik tersebut, jauh lebih rendah dibandingkan kondisi tanpa resistensi (Alba *et al.*, 2017). Tingkat resistensi metronidazole yang tinggi juga berdampak langsung pada menurunnya keberhasilan regimen empiris, terutama pada terapi jangka pendek, karena kadar obat sulit mencapai tingkat penghambatan optimal di jaringan target. Akibatnya, kegagalan eradikasi meningkat dan infeksi menjadi bersifat persisten, bahkan berpotensi meningkatkan risiko kekambuhan penyakit ulkus peptikum.

Peningkatan resistensi antibiotik terhadap *H. pylori*, khususnya terhadap clarithromycin dan metronidazole memberikan dampak yang signifikan terhadap penanganan PUD. Kondisi ini menyebabkan perubahan paradigma dari terapi empiris yang sebelumnya dianggap efektif menjadi terapi dengan pendekatan yang lebih selektif dan berbasis fakta atau bukti (*evidence-based personalized therapy*) (Lukas *et al.*, 2025). Secara klinis, tingginya angka resistensi terbukti menurunkan keberhasilan terapi eradikasi, terutama pada regimen standard triple therapy berbasis *Proton Pump Inhibitor* (PPI), clarithromycin, serta metronidazole. Berbagai penelitian menunjukkan bahwa apabila prevalensi resistensi clarithromycin di suatu populasi telah mencapai lebih dari 15%, maka *triple therapy* tidak lagi direkomendasikan sebagai lini pertama karena tingkat keberhasilan eradikasi menurun hingga di bawah 70%, jauh dari standar target klinis eradikasi $\geq 90\%$ (Atharini *et al.*, 2016).

Tingginya resistensi antibiotik menyebabkan terapi empiris semakin tidak optimal, sehingga pemilihan regimen eradikasi perlu mempertimbangkan profil resistensi lokal atau hasil uji sensitivitas antibiotik. Ketika pemeriksaan sensitivitas belum tersedia, pedoman internasional seperti Maastricht VI dan *American College of Gastroenterology* (ACG) merekomendasikan regimen alternatif dengan keberhasilan lebih tinggi pada populasi dengan resistensi meningkat, seperti *bismuth-based quadruple therapy*, *concomitant therapy*, atau agen lini kedua seperti levofloxacin (PGI, 2024). Kegagalan eradikasi dapat meningkatkan risiko PUD kronis atau berulang serta kebutuhan penggunaan *proton pump inhibitor* (PPI) jangka panjang (Lukas *et al.*, 2025), yang berpotensi menyebabkan gangguan absorpsi kalsium dan magnesium, osteoporosis, fraktur tulang, serta perubahan mikrobiota gastrointestinal yang meningkatkan risiko infeksi oportunistik, seperti *Clostridium difficile* (Atepela, 2023).

Peningkatan resistensi antibiotik terhadap *Helicobacter pylori* yang ditunjukkan oleh berbagai studi dalam tabel regimen terapi alternatif. Sebagaimana ditunjukkan dalam penelitian

yang telah dilakukan oleh Nyssen *et al.* (2024), efektivitas *triple therapy* berbasis clarithromycin dan metronidazole telah menurun secara signifikan selama sepuluh tahun terakhir. Hampir semua studi menunjukkan resistensi clarithromycin melampaui ambang 15%, menjadikan *triple therapy* tidak lagi layak sebagai terapi empiris. Peningkatan resistensi antibiotik terhadap *Helicobacter pylori* telah ditunjukkan oleh berbagai studi dalam tabel regimen terapi alternatif. Hal ini menunjukkan bahwa metode pengobatan yang lebih adaptif dan berbasis bukti harus diterapkan.

Data resistensi dari Zhang *et al.* (2020), Waheed *et al.* (2023), Iqbal *et al.* (2024), dan Bujanda *et al.* (2024) menunjukkan pola yang konsisten, yaitu peningkatan resistensi terhadap clarithromycin dan metronidazole pada pasien naif dan non-naif. Hal ini sejalan dengan penelitian yang telah dilakukan oleh Nyssen *et al.* (2024), yang menunjukkan bahwa regimen empiris konvensional dapat diterapkan tanpa uji sensitivitas. Adapun pemilihan terapi kuadrupe berbasis bismut, kombinasi dengan levofloksasin, atau kapsul 3-in-1 merupakan alternatif yang lebih praktis untuk meningkatkan peluang eradikasi, terutama setelah kegagalan pengobatan sebelumnya.

Selain itu, penelitian pada anak-anak dalam Biernat *et al.* (2020) dan Kotilea *et al.* (2023) menunjukkan bahwa *triple therapy* masih tidak efektif, meskipun resistensi anak sedikit lebih rendah daripada orang dewasa. Nyssen *et al.* (2024) berpendapat bahwa terapi pediatrik lebih baik diberikan berdasarkan hasil kultur dan uji sensitivitas daripada empiris. Ini mendukung temuan Haddadi *et al.* (2020) dan Metwally *et al.* (2022), yang menunjukkan resistensi metronidazole yang luar biasa hingga lebih dari 70% bahkan 100%. Oleh karena itu, semakin penting untuk menggunakan antibiotik alternatif seperti rifabutin, levofloksasin, atau moksifloksasin. Secara keseluruhan, hal ini menunjukkan bahwa strategi terapi yang lebih sesuai dengan individu, lebih adaptif, dan sepenuhnya bergantung pada informasi resistensi lokal sangat penting.

Kesimpulan

Resistensi *Helicobacter pylori* terhadap clarithromycin dan metronidazole yang tinggi berkontribusi terhadap penurunan keberhasilan *standard triple therapy* dan peningkatan risiko kegagalan eradikasi. Kondisi tersebut menegaskan perlunya pemilihan regimen yang tidak hanya bergantung pada terapi empiris, tetapi juga mempertimbangkan pola resistensi lokal dan hasil uji sensitivitas antibiotik. Terapi alternatif, terutama *bismuth-based quadruple therapy*, dapat dipertimbangkan untuk meningkatkan keberhasilan eradikasi sesuai profil resistensi dan rekomendasi pedoman klinis terkini. Dengan demikian, pengelolaan infeksi *H. pylori* memerlukan strategi terapi yang adaptif dan berbasis bukti untuk mengoptimalkan keberhasilan eradikasi serta menekan risiko kegagalan terapi.

Ucapan Terima Kasih

Penulis menyampaikan terima kasih kepada institusi dan pihak-pihak yang telah memberikan dukungan dalam penyusunan artikel review ini, baik dalam proses penelusuran literatur maupun penyediaan sumber informasi yang relevan. Dukungan tersebut berperan dalam penyusunan telaah mengenai pola resistensi *Helicobacter pylori* terhadap antibiotik, khususnya clarithromycin dan metronidazole.

Referensi

- Alba, C., Blanco, A., & Alarcón, T. (2017). Antibiotic resistance in *Helicobacter pylori*. *Current Opinion in Infectious Diseases*, 30(5), 489–497. <https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000396>
- Atepela, J. H. (2023). Proton Pump Inhibitor (PPI) sebagai Farmakoterapi GERD pada Lansia. *Cermin Dunia Kedokteran*, 50(7), 379–382. <https://doi.org/10.55175/cdk.v50i7.635>
- Atharini, Y. H., Probosuseno, P., & Nugroho, A. E. (2016). Pola Pengobatan dan Luaran Klinis Pada Pasien Terinfeksi *Helicobacter Pylori*. *Jurnal Manajemen dan Pelayanan Farmasi (Journal of Management and Pharmacy Practice)*, 6(2), 151–158. <https://doi.org/10.22146/jmpf.267>
- Bhattacharjee, A., Sahoo, O. S., Sarkar, A., Bhattacharya, S., Chowdhury, R., Kar, S., & Mukherjee, O. (2024). Infiltration to infection: key virulence players of *Helicobacter pylori* pathogenicity. *Infection*, 52(2), 345–384. <https://doi.org/10.1007/s15010-023-02159-9>
- Biernat, M. M., Bińkowska, A., Łaczmański, Ł., Biernat, P., Krzyżek, P., & Gościński, G. (2020). Phenotypic and Genotypic Analysis of Resistant *Helicobacter pylori* Strains Isolated from Children with Gastrointestinal Diseases. *Diagnostics*, 10(10), 759. <https://doi.org/10.3390/diagnostics10100759>
- Bricker-ford, R. (2021). Novel " High-dose Quad " Salvage Therapy Approach for *Helicobacter pylori* Infection : A Case Report. 1–5. <https://doi.org/10.1177/08971900211033143>
- Bujanda, L., Nyssen, O. P., Ramos, J., Bordin, D. S., Tepes, B., Perez-Aisa, A., Pavoni, M., Castro-Fernandez, M., Lerang, F., Leja, M., Rodrigo, L., Rokkas, T., Kupcinskis, J., Jonaitis, L., Shvets, O., Gasbarrini, A., Simsek, H., Phull, P. S., Buzás, G. M., Machado, J. C., ... Hp-EuReg investigators (2024). Effectiveness of *Helicobacter pylori* Treatments According to Antibiotic Resistance. *The American journal of gastroenterology*, 119(4), 646–654. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000002600>
- Chey, W. D., Howden, C. W., Moss, S. F., Morgan, D. R., Greer, K. B., Grover, S., & Shah, S. C. (2024). ACG Clinical Guideline: Treatment of *Helicobacter pylori* Infection. *American Journal of Gastroenterology*, 119(9), 1730–1753. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000002968>
- Haddadi, M. H., Negahdari, B., Asadolahi, R., & Bazargani, A. (2020). *Helicobacter pylori* antibiotic resistance and correlation with *cagA* motifs and *homb* gene. *Postgraduate Medicine*, 132(6), 512–520. <https://doi.org/10.1080/00325481.2020.1753406>
- Hao, W., Zheng, C., Wang, Z., & Ma, H. (2025). Global burden and risk factors of peptic ulcer disease between 1990 and 2021: An analysis from the global burden of disease study 2021. 1–19. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0325821>
- Iqbal, S., Ullah, W., Shah, S. F., Gul, A., & Basit, A. (2024). Characterization of metronidazole, clarithromycin and amoxicillin resistance genes in *Helicobacter pylori* isolated from gastroenteritis patients. *Discovery Medicine*, 36(188), 1848–1857. <https://doi.org/10.24976/Discover.Med.202436188.171>
- Kotilea, K., Iliadis, E., Nguyen, J., Salame, A., Mahler, T., Miendje Deyi, V. Y., & Bontems, P. (2023). Antibiotic resistance, heteroresistance, and eradication success of *Helicobacter pylori* infection in children. *Helicobacter*, 28(5), e13006. <https://doi.org/10.1111/hel.13006>
- Li, Y., Choi, H., Leung, K., Jiang, F., Graham, D. Y., & Leung, W. K. (2023). Global prevalence of *Helicobacter pylori* infection between 1980 and 2022: A systematic review and meta-analysis. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, 8(6), 553–564. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(23\)00070-5](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(23)00070-5)
- Metwally, M., Ragab, R., Abdel Hamid, H. S., Emara, N., & Elkholy, H. (2022). *Helicobacter pylori* Antibiotic Resistance in Egypt: A Single-Center Study. *Infection and Drug Resistance*, 15, 5905–

5913. <https://doi.org/10.2147/IDR.S386082>
- Miftahussurur, M., Syam, A. F., Nusi, I. A., Makmun, D., Waskito, L. A., Zein, L. H., Akil, F., Uwan, W. B., Simanjuntak, D., Wibawa, I. D. N., Waleleng, J. B., Saudale, M. J., Yusuf, F., Mustika, S., Adi, P., Maimunah, U., Maulahela, H., Annisa, Y., Rezkiha, A., ... Yamaoka, Y. (2016). *Surveillance of Helicobacter pylori Antibiotic Susceptibility in Indonesia: Different Resistance Types among Regions and with Novel Genetic Mutations*. *PLOS ONE*, 11(12) 1–17. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0166199>
- Nyssen, O. P., Martínez, B., Mégraud, F., Savarino, V., Fallone, C. A., Bazzoli, F., & Gisbert, J. P. (2024). Sequential versus standard triple therapy for first-line *Helicobacter pylori* eradication: An update. *Antibiotics*, 13(2), 136. <https://doi.org/10.3390/antibiotics13020136>
- Perkumpulan Gastroenterologi Indonesia. (2024). *Adendum konsensus nasional penatalaksanaan dispepsia dan infeksi Helicobacter pylori di Indonesia tahun 2024*. PIPInterna.
- Syam, A. F., Miftahussurur, M., Makmun, D., Abdullah, M., Rani, A. A., Siregar, G. A., Simadibrata, M., Zubir, N., & Wibawa, I. D. N. (2023). Management of dyspepsia and *Helicobacter pylori* infection : the 2022 Indonesian Consensus Report. *Gut Pathogens*, 1–19. <https://doi.org/10.1186/s13099-023-00551-2>
- Waheed, N., Haider, N., Shah, M., Waris, R., Naseer, M., Razzaq, A., & Krishin, J. (2023). Primary antibiotic resistance and effectiveness of clarithromycin vs metronidazole based therapy for *Helicobacter pylori* infection in children. *Journal of Ayub Medical College Abbottabad*, 35(3), 390–393. <https://doi.org/10.55519/JAMC-03-11648>
- Zhang, Y., Wen, Y., Xiao, Q., Zheng, W., Long, G., Chen, B., Shu, X., & Jiang, M. (2020). *Mutations in the Antibiotic Target Genes Related to Clarithromycin , Metronidazole and Levo fl oxacin Resistance in Helicobacter pylori Strains from Children in China*. 311–322. <https://doi.org/10.2147/IDR.S235615>