

SYSTEMATIC LITERATURE REVIEW : EFEK PENGGUNAN OMEPRAZOLE DAN LANSOPRAZOLE TERHADAP *Lactobacillus* sp

Kiki Mustika Alfiasih, H.R.M Hardadi Airlangga*, Reza Hakim
Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang

ABSTRAK

Pendahuluan: Omeprazole merupakan generasi pertama sedangkan Lansoprazole generasi kedua *pump proton inhibitor*. Selama dekade terakhir, terdapat peningkatan penggunaan PPI yang berisiko meningkatkan efek samping. Penekanan asam kronis dengan PPI jangka panjang memfasilitasi pertumbuhan bakteri di usus kecil dan berkontribusi pada migrasi mikroflora kolon. *Lactobacillus* merupakan flora normal pada saluran pencernaan manusia yang memproduksi antimikroba. *Systematic literature review* ini bertujuan mengetahui efek penggunaan omeprazole dan lansoprazole terhadap *Lactobacillus* sp.

Metode: *Systematic Literature Review* mengenai efek penggunaan omeprazole dan lansoprazole terhadap *Lactobacillus* sp yang dilakukan pencarian melalui database Pubmed, ScienceDirect, dan Google Scholar dengan memasukkan kata kunci berupa Omeprazole, Lansoprazole, *Lactobacillus* sp. Jurnal dipilih sesuai kriteria inklusi dan kriteria eksklusi yang telah ditetapkan.

Hasil: Pencarian dengan menggunakan kata kunci dan menyeleksi berdasarkan kriteria inklusi serta kriteria eksklusi didapatkan sejumlah 13 jurnal. Sepuluh jurnal yang membahas tentang omeprazole didapatkan enam jurnal yang signifikan terhadap *Lactobacillus* sp. Sedangkan dari tiga jurnal lansoprazole didapatkan tiga jurnal yang signifikan terhadap *Lactobacillus* sp.

Kesimpulan: Efek penggunaan Omeprazole berpengaruh terhadap *Lactobacillus* sp dibandingkan penggunaan Lansoprazole.

Kata Kunci: Omeprazole, Lansoprazole, *Lactobacillus* sp

*Korespondensi:

dr. H.R.M Hardadi Airlangga, Sp.PD

Jl. MT. Haryono 193 Telp. (0341) 578920, Fax. (0341) 558958, Malang, Jawa Timur, Indonesia, 65144

e-mail: wisudawardana@gmail.com

SYSTEMATIC LITERATURE REVIEW: THE EFFECTS OF OMEPRAZOLE AND LANSOPRAZOLE USE ON *Lactobacillus* sp

Kiki Mustika Alfiasih, H.R.M Hardadi Airlangga, Reza Hakim
Faculty of Medicine, Malang Islamic University

ABSTRACT

Introduction: Omeprazole is the first generation, while Lansoprazole is the second generation proton inhibitor pump. Over the last decade, increased use of PPIs carries the risk of increasing side effects. Chronic acid suppression with long-term PPIs facilitates bacterial growth in the small intestine and contributes to the administration of the colonic microflora. *Lactobacillus* is a normal flora in the human digestive tract which produces antimicrobials. This systematic literature review aims to see the effects of using omeprazole and lansoprazole on *Lactobacillus* sp.

Method: *Systematic Literature Review* on the effects of omeprazole and lansoprazole use on *Lactobacillus* sp which was searched through the Pubmed, ScienDirect, and Google Scholar databases by entering the keywords Omeprazole, Lansoprazole, and *Lactobacillus* sp. Journals are selected according to the inclusion and exclusion criteria.

Result: Search using keywords and selecting based on inclusion criteria obtained 13 journals. There are ten journals about omeprazole but only six journals that was significant for *Lactobacillus* sp. Meanwhile, from three lansoprazole journals, there were three journals that were significant for *Lactobacillus* sp.

Conclusion: Omeprazole is more effective for *Lactobacillus* sp than lansoprazole.

Keyword: Omeprazole, Lansoprazole, *Lactobacillus* sp

*Correspondence

dr. H.R.M Hardadi Airlangga, Sp.PD

Jl. MT. Haryono 193 Telp. (0341) 578920, Fax. (0341) 558958, Malang, Jawa Timur, Indonesia, 65144

e-mail: wisudawardana@gmail.com

PENDAHULUAN

Proton Pump Inhibitor (PPI) termasuk dalam terapi yang mengatasi penyakit asam lambung seperti gastroesophageal reflux disease (GERD), esofagitis erosif, dispepsia, dan ulkus peptikum. Angka penggunaan PPI di Prancis tahun 2015 mencapai 15 juta jiwa, di rumah sakit Saga Jepang mulai Januari tahun 2009 hingga 2016 mencapai 91.208 jiwa.^{1,2} Sedangkan penggunaan PPI di Indonesia khususnya di RSUD Sultan Syarif Mohamad Alkadrie kota Pontianak pada periode Januari-Desember 2017 mencapai 35 pasien.³

PPI bekerja dengan cara menghambat pengeluaran H^+/K^+ -adenosine triphosphatase sehingga mengurangi sekresi asam lambung.⁴ Omeprazole merupakan generasi pertama *pump proton inhibitor*, sedangkan lansoprazole generasi kedua. Omeprazole merupakan jenis PPI yang paling banyak digunakan dengan presentase 76.9% disusul dengan lansoprazole 1,7 %.⁵ Lansoprazole mempunyai empat fluorides pada rantai pyridine ringside, tiga kelompok substituen yang digantikan oleh ethoxyl fluoride, membuatnya 30% lebih efektif daripada omeprazole. Lansoprazole lebih lipofilik daripada omeprazole karena dapat menembus membran sel lebih cepat untuk mengubah asam sulfonat dan turunan sulfonil, sehingga menghasilkan efek penekan asam.⁶

Selama dekade terakhir, terdapat peningkatan penggunaan PPI obat yang tidak tepat membuat pasien tanpa indikasi dapat menggunakan obat tersebut dengan bebas.⁷ Penekanan asam kronis dengan PPI jangka panjang menyebabkan hipokloridria, yang mengubah lingkungan intraluminal untuk memfasilitasi pertumbuhan bakteri di usus kecil dan berkontribusi pada migrasi mikroflora kolon.^{8,9}

Lactobacillus sp. merupakan bagian dari flora normal pada saluran pencernaan manusia.¹⁰ *Lactobacillus* sp. mengeluarkan bakteriosin LMWB yang bersifat antimikroba. Bakteriosin bekerja menghancurkan sel patogen target melalui penghambatan sintesis dinding sel. Kemudian membentuk agregasi untuk menginvasi peptida antimikroba di dalam membran sel bakteri sehingga menyebabkan kematian sel.¹¹ Sifat antimikroba yang dimiliki oleh bakteri probiotik memungkinkan mengurangi beban efek samping selama terapi PPI. Oleh karena itu peneliti ingin melakukan *systematic literature review* yang bertujuan

mengetahui efek penggunaan omeprazole dan lansoprazole terhadap *Lactobacillus* sp.

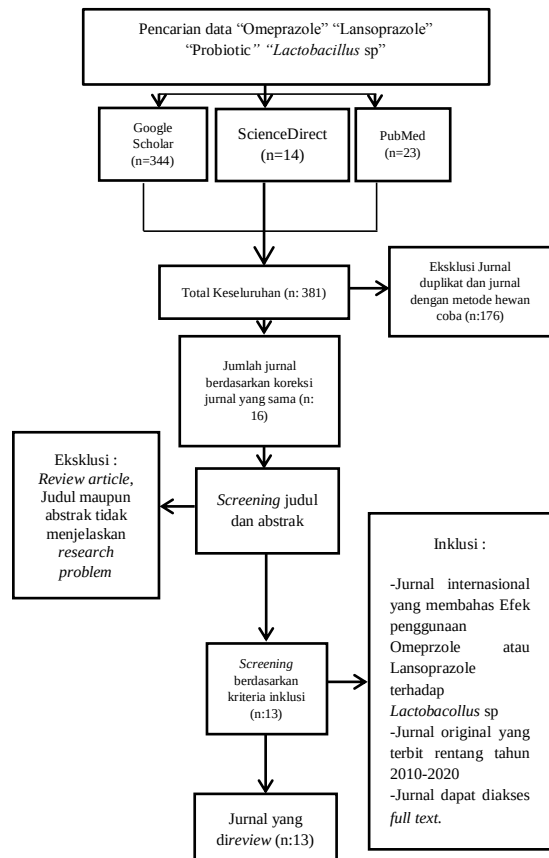
METODE PENELITIAN

Pencarian data

Penelitian menggunakan 3 database mesin pencarian jurnal Google scholar, Pubmed, dan ScienceDirect dengan menggunakan kata kunci "effects of using omeprazole and lansoprazole on *Lactobacillus* sp" Data yang didapatkan kemudian di *screening* berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi.

Kriteria inklusi dan eksklusi

Kriteria inklusi yang ditetapkan antara lain jurnal internasional yang membahas tentang efek penggunaan omeprazole dan lansoprazole terhadap *Lactobacillus* sp, terbit rentang tahun 2010-2020, dapat diakses *full text*, bukan berasal dari Meta-Analisis atau *Systematic Literature Review*. Jurnal dapat diabaikan bila termasuk kriteria eksklusi antara lain, jurnal internasional yang tidak membahas efek penggunaan omeprazole atau lansoprazole terhadap *Lactobacillus* sp, terbit dibawah 2010, tidak dapat diakses *full text*.



HASIL

Analisa bias

Hasil pencarian literatur didapatkan 13 jurnal dan dilakukan analisa bias menggunakan penilaian *Jadad scale*, *Newcastle-Ottawa Scale*, dan *Cochrane Risk of Bias Tool*. Berdasarkan Tabel 5.1 didapatkan 11 jurnal VALID dan 2 jurnal TIDAK VALID

Tabel 1. Analisa bias dengan Jadad, NOS dan Cochrane

Keterangan : JADAD baik bila ≥ 3
 NOS baik bila ≥ 7
 Cochrane Baik = *Low Risk Bias*  : ≥ 3 , *High Risk Bias*  : ≤ 2 , *Unclear Bias*  : ≤ 4
 “VALID” bila 2 dari 3 penilaian menyatakan Baik

Penulis	Tahun	Jadad Score	NOS	Cochrane							Keterangan		Validitas
				Random Sequence Generation	Allocation Concealment	Blinding of Participants and Personnel	Blinding of Outcome Assessment	Incomplete Outcome Data	Selective Reporting	Other bias	Jadad	NOS	
Du <i>et al</i>	2012	3	8	✓	✓	✓	✓	x	?	?	Randomization (2), Blind (0), Patients (1)	Selection (4), Comparability (1), Outcome (3)	VALID
Hegar <i>et al</i>	2013	4	8	✓	x	✓	✓	✓	?	x	Randomization (2), Blind (1), Patients (1)	Selection (3), Comparability (2), Outcome (3)	VALID
Sun <i>et al</i>	2019	4	7	✓	✓	✓	✓	✓	?	x	Randomization (1), Blind (2), Patients (1)	Selection (3), Comparability (1), Outcome (3)	VALID
Shafaghi <i>et al</i>	2016	4	7	✓	✓	✓	✓	x	?	x	Randomization (2), Blind (1), Patients (1)	Selection (3), Comparability (1), Outcome (3)	VALID
Shavakhi <i>et al</i>	2013	5	7	✓	✓	✓	x	x	?	x	Randomization (2), Blind (2), Patients (1)	Selection (3), Comparability (1), Outcome (3)	TIDAK VALID
Dziechciarz <i>et al</i>	2020	5	7	✓	✓	✓	?	✓	?	X	Randomization (2), Blind (2), Patients (1)	Selection (3), Comparability (1), Outcome (3)	VALID
Koo <i>et al</i>	2019	4	6	x	?	✓	✓	✓	?	✓	Randomization (1), Blind (2), Patients (1)	Selection (3), Comparability (1), Outcome (2)	VALID
Cornejo-Pareja <i>et al</i>	2019	4	8	✓	✓	?	?	✓	?	✓	Randomization (2), Blind (1), Patients (1)	Selection (4), Comparability (1), Outcome (3)	VALID
Sterbini <i>et al</i>	2016	4	5	✓	✓	✓	?	✓	?	x	Randomization (2), Blind (2), Patients (0)	Selection (2), Comparability (1), Outcome (2)	VALID
Rhoads <i>et al</i>	2018	5	6	✓	✓	✓	✓	?	?	✓	Randomization (2), Blind (2), Patients (1)	Selection (3), Comparability (1), Outcome (2)	VALID
Akcam <i>et al</i>	2015	3	8	✓	✓	?	?	✓	?	✓	Randomization (2), Blind (2), Patients (1)	Selection (3), Comparability (1), Outcome (3)	VALID
Hojo <i>et al</i>	2018	3	8	x	?	✓	✓	✓	?	x	Randomization (1), Blind (2), Patients (0)	Selection (4), Comparability (1), Outcome (3)	TIDAK VALID

Yamamoto <i>et al</i>	2019	4	8	✓	✓	?	✓	✓	?	✓	Randomization (2), Blind (1), Patients (1)	Selection (4), Comparability (1), Outcome (3)	VALID
--------------------------	------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	--	---	-------

Karakteristik jurnal

Berdasarkan hasil jurnal valid dilakukan telaah *Systematic Literature Review* pada 13 jurnal yang terdapat 10 jurnal membahas efek penggunaan omeprazole terhadap *Lactobacillus* sp dan 3 jurnal membahas efek penggunaan lansoprazole terhadap *Lactobacillus* sp.

Tabel 5.2.1 Efek penggunaan omeprazole terhadap *Lactobacillus* sp

NO	Penulis	Tahun Riset	Jenis Riset	Desain Riset	Jenis PPI	Dosis	Lama Penggunaan	Jumlah Sampel		Outcome <i>Lactobacillus</i> sp	Signifikan	Pasien sembuh
								Patuh	Dropout			
1	Du <i>et al</i>	2012	Invivo human subject	Randomized controlled trial	OME	20 mg	1 minggu	228	6	↑	Signifikan	171
2	Hegar <i>et al</i>	2012	Invivo human subject	Randomized controlled trial	OME	19 mg	4 minggu	73	3	↓	Tidak Signifikan	66
3	Sun <i>et al</i>	2019	Invivo human subject	Observational Study	OME	20 mg	8 minggu	165	31	↑	Signifikan	96
4	Shafaghi <i>et al</i>	2016	Invivo human subject	Randomized controlled trial	OME	20 mg	14 hari	76	-	↑	Tidak Signifikan	38
5	Shavakhi <i>et al</i>	2013	Invivo human subject	Randomized controlled trial	OME	22 mg	3 minggu	180	10	↑	Signifikan	142
6	Dziechciarz <i>et al</i>	2020	Invivo human subject	Randomized controlled trial	OME	1,2 mg	4-6 minggu	61	2	↓	Tidak Signifikan	59
7	Koo <i>et al</i>	2019	Invivo human subject	Cohort	OME	20 mg	7 hari	34	2	↑	Signifikan	32
8	Comejo-Pareja <i>et al</i>	2019	Invivo human subject	Case Control	OME	21 mg	10 hari	40	5	↑	Signifikan	35
9	Sterbini <i>et al</i>	2016	Invivo human subject	Cohort	OME	40 mg	12 bulan	24	-	↑	Signifikan	24
10	Rhoads <i>et al</i>	2018	Invivo human subject	Case Control	OME	15 mg	5 hari	65	13	↓	Tidak Signifikan	52
TOTAL								941				715

Keterangan : OME : Omeprazole

Berdasarkan Tabel 5.2.1 dari 941 jumlah pasien yang patuh didapatkan 715 pasien sembuh, sehingga menghasilkan tingkat kesembuhan 75,9%.

Tabel 5.2.2 Efek penggunaan lansoprazole terhadap *Lactobacillus* sp

NO	Penulis	Tahun Riset	Jenis Riset	Desain Riset	Jenis PPI	Dosis	Lama Penggunaan	Jumlah Sampel		Outcome	Signifikan	Pasien sembuh
								Patuh	Dropout	<i>Lactobacillus</i> sp		
1	Akcam <i>et al</i>	2015	Invivo human subject	Prospective study	LAN	30 mg	1 tahun	95	39	↑	Signifikan	56
2	Hojo <i>et al</i>	2018	Invivo human subject	Observational Study	LAN	30 mg	8 minggu	20	-	↑	Signifikan	20
3	Yamamoto <i>et al</i>	2019	Invivo human subject	Cohort	LAN	15 mg	1 tahun	198	105	↑	Signifikan	81
TOTAL								313				157

Keterangan : LAN : Lansoprazole

Berdasarkan Tabel 5.2.2 dari 313 jumlah pasien yang patuh didapatkan 157 pasien sembuh, sehingga menghasilkan tingkat kesembuhan 50,1%.

PEMBAHASAN

Efek Penggunaan Omeprazole terhadap *Lactobacillus* sp

PPI mempengaruhi mikrobioma usus melalui peningkatan pH lambung dan memperlambat pengosongan lambung. Penggunaan PPI dapat menurunkan keragaman mikrobioma usus, serta meningkatkan beberapa mikrobioma usus. Du *et al* melakukan penelitian tentang efek triple therapy (omeprazole, clarithromycin dan amoxicillin) dikombinasikan *Lactobacillus acidophilus*. Hasil penelitian tersebut mengatakan kombinasi yang diberikan mampu menurunkan empat kali lipat *H. pylori* dikarenakan *Lactobacillus acidophilus* memiliki sifat antimikroba yang menyebabkan kematian pada bakteri.¹²

Sun *et al* mengatakan pengobatan 8 minggu omeprazole dengan *Lactobacillus* sp mampu mengurangi kejadian pertumbuhan berlebih pada usus dan memperbaiki sindrom diare pada pasien reflux esofagitis. Adanya peningkatan jumlah *Lactobacillus* ini mampu menghambat proliferasi berlebihan bakteri di usus.¹³ Shavakhi *et al* mengatakan pemberian quadruple therapy (omeprazole, bismuth subcitrate, amoxicillin, and clarithromycin) dengan spesies *Lactobacillus* sp tidak memberikan efek menguntungkan pengobatan *H. pylori*. Hal ini terkait dengan dosis yang lebih rendah dari rejimen atau frekuensi dari efek samping gastrointestinal bagian atas yang dapat menurunkan kemanjuran pemberantasan *H. pylori*.¹⁴

Menurut Hegar *et al*, penggunaan omeprazole selama satu bulan meningkatkan pertumbuhan bakteri patogen berlebih pada usus sebesar 62% dan menurunkan keefektifan *Lactobacillus* dalam menjaga usus.¹⁵ Shafaghi *et al* menyatakan pemberian quadruple therapy (bismuth, clarithromycin, amoxicillin, omeprazole) ditambah penggunaan *Lactobacillus* mampu menghambat pertumbuhan *H. Pylori* dengan cara menurunkan pH.¹⁶

Menurut Dziechciarz *et al*, penggunaan omeprazole secara luas tanpa kebutuhan memungkinkan timbulnya risiko. Namun penelitian ini menemukan bahwa pemberian *Lactobacillus* sp selama 4-6 minggu tidak mengurangi risiko yang ditimbulkan. Hal ini dapat terjadi jika karena adanya faktor perancu seperti komorbiditas, penggunaan antibiotik, dan rawat inap sebelumnya dapat menjadi penyebab obat dan probiotik tidak mampu bekerjasama.¹⁷

Menurut Koo *et al*, penggunaan omeprazole pada hari ke-7 menyebabkan peningkatan yang signifikan genus *Lactobacillaceae* dan *Bacteroides xylanisolvens* pada laki-laki dan perempuan orang Cina, Melayu dan India. Selain itu studi ini menunjukkan perubahan pada mikrobioma usus akibat etrapi omerpazole meningkatkan risiko infeksi *Clostridium difficile*.¹⁸

Cornejo-Pareja *et al* mengatakan triple therapy (omeprazole, clarithromycin, dan amoxicillin) selama 10 hari menyebabkan peningkatan *Lactobacillus* yang berkontribusi pada hormon incretin (GLP-1) dalam sekresi insulin.¹⁹ Menurut Sterbini *et al*, terapi omeprazole pada penderita dispepsia dengan menggunakan pyrosequencing gen 16S rRNA meningkatkan genus Firmicutes spesies *Lactobacillus* sebesar 98% dari semua jenis flora normal di usus.²⁰

Menurut Rhoads *et al*, terapi omeprazole menyebabkan penurunan keberadaan *Lactobacillus*. Hal ini diakibatkan adanya faktor perancu seperti peradangan usus, disbiosis, penggunaan antibiotik, karakteristik gaya hidup, dan stres psikologis.²¹

Efek Penggunaan Lansoprazole terhadap *Lactobacillus* sp

Menurut Hojo *et al*, pemberian lansoprazole meningkatkan keberadaan *Lactobacilli* yang menyebabkan infeksi bakteremia dan abses hati pada pasien immunocompromised yang rentan.²² Namun menurut Akcam *et al*, pemberian lansoprazole dan *Lactobacillus* tidak efektif dalam menghilangkan infeksi *H.pylori* tetapi untuk membatasi efek samping dalam melawan intoleransi obat.²³ Sedangkan Yamamoto *et al* mengatakan pemberian lansoprazole mampu meningkatkan *Lactobacillus* serta genus lainnya dalam menanggulangi infeksi *Clostridium difficile*.²⁴

KESIMPULAN

Berdasarkan penelitian ini dapat disimpulkan bahwa penggunaan omeprazole meningkatkan keberadaan *Lactobacillus* sp dibandingkan lansoprazole.

SARAN

Penelitian ini menyarankan hal-hal berikut untuk menunjang penelitian selanjutnya guna pengembangan dan kemajuan ilmu pengetahuan:

1. Melakukan perbandingan penggunaan PPI terhadap *Lactobacillus* sp

UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih disampaikan kepada IOM FK Universitas Islam Malang, pembimbing, penguji, serta tim kelompok penelitian yang telah membantu penelitian ini.

REFERENSI

- [1]. De Bruyne, P. and Ito, S. Toxicity of long-term use of proton pump inhibitors in children, *Archives of Disease in Childhood*, 2018;103(1), pp. 78–82

- [2]. Sakata, Yasuhisa., Tsuruoka, Nanae., Takedomi, Hironobu., Akutagawa, Takashi., Shimoda, Ryo., Esaki, Motohiro., and Fujimoto, Kazuma. A Study on the Status of Proton Pump Inhibitor Prescriptions Using Diagnosis Procedure Combination Data in Japan, *Digestion*, 2020; 101(3), pp. 308–315
- [3]. Santika, N. Y., Desnita, R. and Yuswar, M. A. Evaluasi Penggunaan Obat Tukak Peptik pada Pasien Tukak Peptik di Instalasi Rawat Inap RSUD Sultan Syarif Mohamad Alkadrie Pontianak, *Majalah Farmseutik*, 2019; 15(1), pp. 1–15
- [4]. Aronson, J. K. Inhibiting the proton pump : mechanisms, benefits, harms, and questions, *BMC Medicine*. 2016;14(172), pp. 1–4
- [5]. Granero-melcon, Beatriz., Morrás, Ignacio., Galán-dejuana, Miguel., and Abad-santos, Francisco. Appropriateness of the use of proton pump inhibitors in the Emergency Department of a Spanish university hospital, *Revista Española De Enfermedades Digestivas*, 2018;110(12), pp. 755–761
- [6]. Zeng, Yi., Ye, Yutong., Liang, Desen., Guo, Chao., Li, Lijie. Meta-analysis of the efficacy of lansoprazole and omeprazole for the treatment of H.Pylori-associated duodenal ulcer, *International Journal of Physiology, Pathophysiology and Pharmacology*, 2015;7(3), pp. 158–164
- [7]. Fossmark, R., Martinsen, T. C. and Waldum, H. L. Adverse Effects of Proton Pump Inhibitors - Evidence and Plausibility, *International journal of molecular sciences*, 2019;20(20), p. 5203.
- [8]. Tbeisen, Jtrg., Nehra, D., Citron, D., Johansson, J., Hagen, J.A., Crookes, P.E., and DeMeester, S.R. Suppression of Gastric Acid Secretion in Patients With Gastroesophageal Reflux Disease Results in Gastric Bacterial Overgrowth and Deconjugation of Bile Acids, *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 2000; 4(1), pp. 50–54.
- [9]. Williams, C. Occurrence and significance of gastric colonization during acid-inhibitory therapy, *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 2002;15(3), pp. 511–521
- [10]. Sujaya, Nengah., Ramona, Yan., Widarini, N P., Suariani, N P., Dwipayanti, N M U., Nociantiri, K A., and Nursini, N W. Isolasi dan Karakterisasi Bakteri Asam Laktat dari Susu Kuda Sumbawa, *Jurnal Veteriner*, 2008; 9(2), pp. 52–59
- [11]. Ashaolu, T. J. Biomedicine & Pharmacotherapy Immune boosting functional foods and their mechanisms : A critical evaluation of probiotics and prebiotic, *Biomedicine & Pharmacotherapy*. Elsevier Masson SAS, 2020;130, p. 110625
- [12]. Du, Yi-qi., Su, Tun., Fan, Jiangao., Lu, Yu-xia., Zheng, Ping., Li, Xinghua., Guo, Chuan-yong., Xu, Ping and Gong, Yan-fang. Adjuvant probiotics improve the eradication effect of triple therapy for Helicobacter pylori infection, *World Journal of Gastroenterology*, 2012;18(43), pp. 6302–6307
- [13]. Sun, Qin-Hua., Wang, Hong-Yan., Sun, Shi-Dong., Zhang, Xin and Zhang, Han. Beneficial effect of probiotics supplements in reflux esophagitis treated with esomeprazole: A randomized controlled trial, *World Journal of Gastroenterology*, 2019;25(17), pp. 2019–2148.
- [14]. Shavakhi, Ahmad., Tabesh, Elham., Yaghoutkar, Arezoo., Hashemi, Houriyeh., Tabesh, Faezeh., Khodadoostan, Mahsa., Minakari, Mohammad and Gholamrezaei, Sara Shavakhiani and Ali. The Effects of Multistrain Probiotic Compound on Bismuth-Containing Quadruple Therapy for Helicobacter pylori Infection A Randomized Placebo-Controlled Triple-Blind Study?, *Helicobacter*, 2013; 18, pp. 280–284
- [15]. Hegar, Badriul., Hutapea, Esther I., Advani, Najid., Vandenplas, Yvan. A double-blind placebo-controlled randomized trial on probiotics in small bowel bacterial overgrowth in children treated with omeprazole, *Jornal de Pediatria. Sociedade Brasileira de Pediatria*, 2013;89(4), pp. 381–387.
- [16]. Shafaghi, Afshin., Pourkazemi, Aydin., Khosravani, Mohsen., Asl, Saba Fakhrie., Maafi, Alireza Amir., Roshan, Zahra Atrkar and Rahimabad, Jafar Abaspour. The Effect of Probiotic Plus Prebiotic Supplementation on the Tolerance and Efficacy of Helicobacter Pylori Eradication Quadruple Therapy: a Randomized Prospective Double Blind Controlled Trial, *Iranian Association of Gastroenterology and Hepatology*, 2016;8(3), pp. 179–188.
- [17]. Dziechciarz, Piotr., Krenke, Katarzyna., Szajewska, Hania and Horvath, Andrea. Lactobacillus rhamnosus GG usage in the prevention of gastrointestinal and respiratory tract infections in children with gastroesophageal reflux disease treated with proton pump inhibitors: A randomized

- double-blinded placebo-controlled trial, *Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition*, 2020;23(3), pp. 251–258.
- [18]. Koo, Seok Hwee., Deng, Jing., Ang, Daphne Shih Wen., Hsiang, John Chen., Lee, Lian Shien., Aazmi, Shafiq., Mohamed, Elsa Haniffah Mejia., Yang, Hong., Yap, Siew Yoon., Teh, Lay Kek., Salleh, Mohd Zaki., Lee, Edmund Jon Deon and Ang, Tiing Leong. Effects of proton pump inhibitor on the human gut microbiome profile in multi-ethnic groups in Singapore, *Singapore Med J*, 2019; 60(10), pp. 512–521
- [19]. Cornejo-Pareja, Isabel., Martín-Núñez, Gracia M., Roca-Rodríguez, M. Mar., Cardona, Fernando., Coin-Aragüez, Leticia., Sánchez-Alcoholado, Lidia., Gutiérrez-Repiso, Carolina., Muñoz-Garach, Araceli., Fernández-García, José C., Moreno-Indias, Isabel and Tinahones, Francisco J. H. *pylori* Eradication Treatment Alters Gut Microbiota and GLP-1 Secretion in Humans, *journal of clinical medicine*, 2019; 8, p. 451
- [20]. Sterbini, Francesco Paroni., Palladini, Alessandra., Masucci, Luca., Cannistraci, Carlo Vittorio., Pastorino, Roberta., Ianiro, Gianluca., Bugli, Francesca., Martini, Cecilia., Ricciardi, Walter., Gasbarrini, Antonio., Sanguinetti, Maurizio., Cammarota, Giovanni and Posteraro, Brunella. Effects of Proton Pump Inhibitors on the Gastric Mucosa-Associated Microbiota in Dyspeptic Patients, *Applied and Environmental Microbiology*, 2016; 82(22), pp. 6633–6644
- [21]. Rhoads, J Marc., Collins, James., Fatheree, Nicole Y., Hashmi, S Shahrukh., Taylor, Christopher M., Luo, Meng., Hoang, Thomas K., Gleason, Wallace A., Arsdall, Melissa R Van., Navarro, Fernando., and Liu, Yuying. Infant Colic Represents Gut Inflammation and Dysbiosis, *The Journal of Pediatrics*. Elsevier Inc., 2018; pp. 1–7
- [22]. Hojo, Mariko., Asahara, Takashi., Nagahara, Akihito., Takeda, Tsutomu., Matsumoto, Kohei., Ueyama, Hiroya., Matsumoto, Kenshi., Asaoka, Daisuke., Takahashi, Takuya., Nomoto, Koji., Yamashiro, Yuichiro and Watanabe, Sumio. Gut Microbiota Composition Before and After Use of Proton Pump Inhibitors, *Digestive Diseases and Sciences*. Springer US, 2018; 63(11), pp. 2940–2949
- [23]. Akcam, Mustafa., Koca, Tugba., Salman, Hakan and Karahan, Nermin. The effects of probiotics on treatment of *Helicobacter pylori* eradication in children, *Saudi Media Journal*, 2015; 36(3), pp. 286–290
- [24]. Yamamoto, Kenta., Ishigami, Masatoshi., Honda, Takashi., Takeyama, Tomoaki., Ito, Takanori., Ishizu, Yoji., Kuzuya, Teiji., Hayashi, Kazuhiko., Goto, Hidemi, and Hirooka, Yoshiki. Influence of proton pump inhibitors on microbiota in chronic liver disease patients', *Hepatology International*. Springer India, 2019; 13(2), pp. 234–244

