

SYSTEMATIC LITERATURE REVIEW : PERBANDINGAN EFEKTIVITAS PENGGUNAAN OMEPRAZOLE DENGAN LANSOPRAZOLE SEBAGAI BAGIAN DARI REJIMEN TERAPI *HELICOBACTER* *PYLORI*

Hafidz Yasin Habibilah, Reza Hakim, H.R.M Hardadi Airlangga*
Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang

ABSTRAK

Pendahuluan: Rejimen *triple therapy* merupakan standar untuk eradikasi *H. pylori* yang didalamnya terdapat kombinasi antibiotik dan PPI. Omeprazole dan lansoprazole merupakan obat PPI yang paling banyak digunakan. Namun, belum ada penelitian yang membandingkan efektivitas keduanya. *Systematic literature review* ini bertujuan untuk membandingkan efektivitas penggunaan omeprazole dengan lansoprazole sebagai bagian dari rejimen terapi *H. pylori*.

Metode: *Systematic Literature Review* mengenai efektivitas omeprazole dan lansoprazole sebagai bagian rejimen terapi *Helicobacter pylori* yang dilakukan pencarian melalui database Pubmed, Pubmed Central, dan Google Scholar dengan memasukkan kata kunci berupa Omeprazole, Lansoprazole, *Helicobacter pylori*, *Regimen*, *Therapy*, *Eradication rates*. Jurnal dipilih sesuai kriteria inklusi dan kriteria eksklusi yang telah ditetapkan.

Hasil: Sebanyak 981 total jumlah pasien yang diterapi dengan lansoprazole menghasilkan 844 pasien sembuh. Sedangkan 363 total jumlah pasien eradikasi *H. pylori* dengan omeprazole, didapatkan 315 pasien sembuh. Berdasarkan hasil telaah jurnal diketahui jumlah *eradication rates* omeprazole sebesar 86,7% dan lansoprazole 86%.

Kesimpulan: Tidak ada perbedaan efektivitas dalam penggunaan rejimen terapi dengan omeprazole maupun lansoprazole untuk eradikasi *H. pylori*.

Kata Kunci: Omeprazole, Lansoprazole, *Helicobacter pylori*, *Eradication rates*

*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 COMPARISON EFFECTIVENESS OF OMEPRAZOLE WITH LANSOPRAZOLE AS REGIMEN THERAPY FOR *HELICOBACTER PYLORI* ERADICATION

Hafidz Yasin Habibilah, Reza Hakim, H.R.M Hardadi Airlangga*
Faculty of Medicine, Malang Islamic University

ABSTRACT

Introduction: Triple therapy regimen is the standard for *H. pylori* eradication, in which there are combination of antibiotics and PPI. Omeprazole and lansoprazole are the most widely used PPI drugs. However, no studies have compared the effectiveness of the two PPIs. This systematic literature review aims to compare the effectiveness of using omeprazole with lansoprazole as part of *H. pylori* treatment regimen.

Method: Systematic Literature Review on the effectiveness of omeprazole and lansoprazole as part of a *H. pylori* therapy regimen, which was searched through the Pubmed, Pubmed Central, and Google Scholar databases by entering the keywords Omeprazole, Lansoprazole, *Helicobacter pylori*, *Regimen*, *Therapy*, *Eradication rates*. Journals are selected according to the inclusion and exclusion criteria that have been set,

Result: A total of 981 patients treated with lansoprazole resulted in 844 patients being cured. Meanwhile, the total number of patients with *H. pylori* eradication with omeprazole, found 315 patients recovered. Based on the results of the journal review, it was found that the number of omeprazole eradication rates was 86.7% and lansoprazole was 86%.

Conclusion: There were no differences in effectiveness of therapeutic regimens with either omeprazole or lansoprazole for *H. pylori* eradication.

Keyword: Omeprazole, Lansoprazole, *Helicobacter pylori*, *Eradication rates*

*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

Infeksi *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) merupakan salah satu penyebab penyakit gastritis kronis, ulkus peptikum, kanker laring, kanker lambung dan *mucosa-associated lymphoid tissue* (MALT) *lymphoma*.¹ *H. pylori* diperkirakan menginfeksi lebih dari 50% populasi di dunia namun asimtomatis.² Prevalensi infeksi *H. pylori* di Indonesia pada tahun 2014 besarnya bervariasi, dengan prevalensi terbesar di kota Makassar sebanyak 55%.³ *Triple therapy* merupakan standar rejimen terapi untuk eradikasi *H. pylori* yang terdiri dari *proton pump inhibitor* (PPI), *amoxicillin*, dan *clarithromycin* atau *metronidazole*, selama 7-14 hari.⁴ *H. pylori* memasuki fase replikasi vegetatif pada pH 6-7, sedangkan pada pH 3-6 berubah menjadi bentuk *coccoid* yang resisten terhadap antibiotik. Atas dasar tersebut, meningkatkan pH gaster dengan PPI saat terapi antibiotik perlu di pertimbangkan.⁵

PPI memblokir $H^+/K^+-ATPase$ pada sel parietal gaster sehingga sekresi asam lambung terhambat.⁶ Banyak pasien (79%) di Departemen IPD RSCM merupakan pengguna omeprazole dan lansoprazole.⁷ Omeprazole adalah PPI generasi pertama yang menjadi andalan untuk terapi terkait gangguan asam lambung. Omeprazole lebih baik dalam toleransi, keamanan, dan kemampuan dalam menekan asam jika dibandingkan dengan agen golongan lainnya seperti *histamine2-receptor antagonist* (H2RAs), analog prostaglandin, dan antikolinergik.⁸ Omeprazole menjadi terapi pilihan utama karena harganya yang murah.⁷

Lansoprazole merupakan PPI generasi baru yang struktur kimianya mirip dengan omeprazole namun mengandung *fluoride* tambahan pada cincin *pyridine*.⁹ Lansoprazole lebih lipofilik daripada omeprazole, sehingga dapat menembus sel membran untuk konversi asam sulfonat dan derivat sulfonil, menghasilkan efek hambatan asam lebih cepat.¹⁰ Selain itu, lansoprazole tidak menyebabkan defisiensi vitamin B12 seperti yang dilaporkan pada pengguna omeprazole.¹¹ Namun Javed 2020, menunjukkan bahwa omeprazole lebih efektif dalam pengendalian asam lambung.¹² Peneliti ingin membuktikan efektivitas omeprazole dengan lansoprazole sebagai bagian rejimen terapi eradikasi *Helicobacter pylori*. Oleh karena itu, peneliti ingin melakukan tinjauan *systematic review* untuk mengetahui perbandingan efektivitas penggunaan omeprazole dengan lansoprazole sebagai bagian dari rejimen terapi *Helicobacter pylori*.

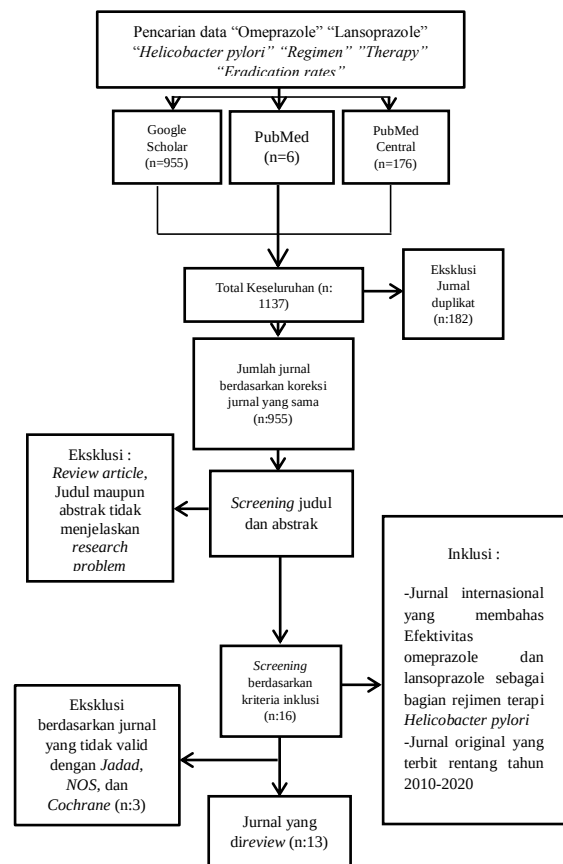
METODE PENELITIAN

Pencarian data

Penelitian menggunakan 3 database mesin pencarian jurnal Google scholar, Pubmed, dan Pubmed central dengan menggunakan kata kunci "Omeprazole and Lansoprazole for *Helicobacter pylori* eradication". 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 efektivitas omeprazole dan lansoprazole sebagai bagian rejimen terapi *Helicobacter pylori*, terbitan tahun 2010-2020, bukan berasal dari Meta-Analisis atau *Systematic Literature Review*, memenuhi kriteria jurnal valid berdasarkan *Jadad Score*, *Newcastle Ottawa Scale* (NOS), dan *Cochrane*. Jurnal dapat diabaikan bila termasuk kriteria eksklusi antara lain, jurnal internasional yang tidak membahas efektivitas omeprazole dan lansoprazole sebagai bagian rejimen terapi *Helicobacter pylori*, terbit dibawah 2010.



Gambar 1. Alur Pencarian data

HASIL

Analisa bias

Hasil pencarian literatur didapatkan 16 jurnal dan dilakukan analisa bias menggunakan penilaian *Jadad scale*, *Newcastle-Ottawa Scale*, dan *Cochrane Risk of Bias Tool*. Berdasarkan Tabel 5.1 didapatkan 13 jurnal VALID dan 3 jurnal TIDAK VALID.

Tabel 1. Analisa bias dengan Jadad, NOS dan Cochrane

NO	Penulis	Tahun	Jadad	NOS	Cochrane							Validitas
					Random sequence generation	Allocation concealment	Blinding participant and personel	Blinding outcome assessment	Incomplete outcome data	Selective reporting	Other source of bias	
1	Alkim <i>et al</i>	2011	3	9	✓	✓	✓	?	✗	?	✓	VALID
2	Basu <i>et al</i>	2011	3	8	✓	✓	✗	?	✓	?	✗	VALID
3	Chen <i>et al</i>	2018	3	7	✓	✓	?	?	✓	?	?	VALID
4	Ermis <i>et al</i>	2011	2	7	✓	?	✗	?	?	?	?	TIDAK VALID
5	Nishizawa <i>et al</i>	2012	1	7	✗	✗	✓	✓	?	?	✓	VALID
6	Kim <i>et al</i>	2012	2	7	✗	?	✗	✓	✗	?	?	TIDAK VALID
7	Kim <i>et al</i>	2013	3	7	✓	✓	✓	?	✗	?	?	VALID
8	Liang <i>et al</i>	2013	3	6	✓	✓	?	✓	✗	?	?	VALID
9	Liu <i>et al</i>	2012	4	8	✓	✓	✗	✓	✓	?	✓	VALID
10	Ma dan Wang	2013	1	6	✗	✗	✗	?	✓	?	✗	TIDAK VALID
11	McNicholl <i>et al</i>	2013	4	8	✓	✓	✓	✓	?	?	✓	VALID
12	Nishida <i>et al</i>	2014	2	7	✓	✓	?	✗	✓	?	✗	VALID
13	Shinozaki <i>et al</i>	2016	1	7	✗	?	✓	?	✓	?	✗	VALID
14	Yanai <i>et al</i>	2012	3	8	✓	✓	?	?	✓	?	?	VALID
15	Zhang <i>et al</i>	2010	2	8	?	?	✓	✓	✓	?	?	VALID
16	Zhang <i>et al</i>	2015	4	7	✓	✓	?	?	✗	?	?	VALID

Keterangan : ✓ : Low Risk Bias; ✗ : High Risk Bias; ? : Unclear

JADAD score 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

Karakteristik jurnal

Berdasarkan hasil jurnal valid dilakukan telaah *Systematic Literature Review* pada 13 jurnal yang terdapat 4 jurnal membahas omeprazole sebagai bagian rejimen terapi *H. pylori* dan 9 jurnal membahas lansoprazole sebagai bagian rejimen terapi *H. pylori*.

Tabel 5.2.1 Efektivitas omeprazole sebagai bagian rejimen terapi *Helicobacter pylori*.

NO	Referensi	Desain penelitian	Jumlah sampel		Jenis penyakit	Jenis PPI	Dosis Omeprazole	Durasi Pemberian	Jenis Rejimen	Outcome			Pasien Sembuh
			Patuh	Drop out						Efek sampling	Eradication rate		
											ITT	PP	
1	Alkim <i>et al</i> , 2011	<i>Prospective cohort study</i>	64	2	Peptic ulcer, Gastritis	OME	20mg <i>Twice daily</i>	14 hari	OME, AMO, CLA	1,5%	63,6%	65,6%	42
2	McNicholl <i>et al</i> , 2013	<i>Randomized controlled trial</i>	137	31	Dyspepsia, Duodenal ulcer, Gastric ulcer	OME	20mg <i>Twice daily</i>	10 hari	OME, AMO, CLA, MET	63%	86,9%	91,2%	125
3	Zhang <i>et al</i> , 2010	<i>Randomized controlled trial</i>	109	11	Gastric ulcer, Duodenal ulcer	OME	20mg <i>Twice daily</i>	7 hari	OME, AMO, CLA	7,5%	79,2%	87,2%	95
4	Nishizawa <i>et al</i> , 2011	<i>Randomized controlled trial</i>	53	2	Gastritis	OME	20mg <i>Twice daily</i>	7 hari	OME, AMO, MET	11,3%	96,4%	100%	53
Total			363									86,7%	315

Keterangan : OME : Omeprazole; AMO : Amoxicillin; MET : Metronidazole; LEV : Levofloxacin; CLA : Clarithromycin; ITT : Intention-to-treat analysis; PP : Per-Protocol analysis

Berdasarkan Tabel 5.2.1 dari 363 jumlah pasien yang patuh didapatkan 315 pasien sembuh, sehingga menghasilkan *erdication rates* 86,7%.

Tabel 5.2.2 Efektivitas lansoprazole sebagai bagian rejimen terapi *Helicobacter pylori*.

Tabel 3.2.2 Efektivitas Lansoprazole sebagai bagian rejimen terapi Helicobacter pylori.													
NO	Referensi	Desain penelitian	Jumlah sampel		Jenis penyakit	Jenis PPI	Dosis Omeprazole	Durasi Pemberian	Jenis Rejimen	Outcome			Pasien Sembuh
			Patuh	Drop out						Efek sampling	Eradication rate		
											ITT	PP	
1	Nishizawa et al, 2011	Retrospective cohort Study	51	4	Gastritis	LAN	30mg Twice daily	7 hari	LAN, AMO, CLA	13,7%	74,5%	80,4%	41
2	Chen et al, 2018	Randomized controlled trial	33	2	Gastritis	LAN	30mg Twice daily	14 hari	LAN, AMO, FUR, BIS	6,1%	88,6%	93,9%	31
3	Kim et al, 2013	Prospective cohort study	115	20	Peptic ulcers, Gastric polyp, EGC, Chronic atropic gaster	LAN	30mg Twice daily	7 hari	LAN, AMO, CLA	25,2%	72,6%	85,2%	98
4	Liang et al, 2013	Prospective cohort study	100	4	Peptic ulcer, Dyspepsia, EGC	LAN	30mg Twice daily	14 hari	LAN, AMO, FUR, BIS	19,2%	95,2%	99,0%	99
5	Liu et al, 2012	Randomized controlled trial	214	14	Peptic ulcer Gastritis	LAN	30mg Twice daily	7 hari	LAN, AMO, CLA	5,7%	85,96%	91,59%	196
6	Nishida et al, 2014	Randomized controlled trial	124	10	Gastric ulcers, Duodenal ulcers, Gastroduodenal ulcers, MALT Lymphoma, EGC	LAN	30mg Twice daily	7 hari	LAN, AMO, CLA	53,0%	73,9%	79,8%	99
7	Shinozaki et al, 2016	Retrospective cohort Study	189	9	Reflux esofaghitis, Gastric ulcer, Duodenal ulcer, Gastric polyp	LAN	30mg Twice daily	7 hari	LAN, AMO, CLA	11,0%	66%	69%	131
8	Yanai et al, 2012	Randomized controlled trial	57	2	Gastric ulcers, Duodenal ulcers, Atropic gastritis	LAN	30mg Twice daily	7 hari	LAN, AMO, CLA, MET	42,9%	94,9%	98,3%	56
9	Zhang et al, 2015	Randomized controlled trial	98	9	Peptic ulcer, Dyspepsia	LAN	30mg Twice daily	14 hari	LAN, AMO, CLA, BIS	11,2%	88,8%	94,9%	93
Total			981									86%	844

Keterangan : LAN : Lansoprazole; AMO : Amoxicillin; FUR : Furazolidone; MET : Metronidazole; CLA : Clarithromycin; BIS : Bismuth Potassium Citrate; ITT : Intention-to-treat analysis; PP : Per-Protocol analysis

Berdasarkan Tabel 5.2.2 dari 981 jumlah pasien yang patuh didapatkan 844 pasien sembuh, sehingga menghasilkan *eradication rates* 86%.

PEMBAHASAN

Efektivitas Omeprazole dan Lansoprazole terhadap eradikasi *H. pylori* berdasarkan eradication rates

Liang *et al*, menyatakan lansoprazole menunjukkan tingkat eradikasi *H. pylori* 99%, karena rejimen dengan durasi 14 hari memberikan hasil lebih baik daripada pengobatan dengan durasi yang lebih singkat. Liang juga menyatakan bahwa terapi dengan kombinasi furazolidone lebih efektif daripada non-furazolidone.¹³ Yanai *et al*, menyatakan quadruple therapy lebih efektif daripada triple therapy.¹⁴ Zhang *et al*, menyatakan quadruple therapy dengan menambahkan bismuth serta memanjangkan durasi pemberian meningkatkan efikasi terapi eradikasi *H. pylori*.¹⁵

Salah satu jurnal memiliki eradication rates tinggi (PP 93,9%)¹⁶ Chen *et al* menggunakan quadruple therapy dengan kombinasi furazolidone dan bismuth potassium citrat serta dengan durasi 14 hari. Hal ini karena Chen *et al* membandingkan jenis PPI seperti lansoprazole dan rabeprazole yang nilai eradikasinya tidak jauh berbeda. Selain itu penelitian Chen *et al* terbatas pada jumlah sampel di setiap rejimen terapi dan tidak melakukan double-blind serta periode observasi yang singkat.¹⁶

Pemilihan PPI dengan jenis lansoprazole dan rabeprazole juga tidak signifikan mempengaruhi tingkat eradikasi *H. pylori* yang dapat dilihat berdasarkan hasil eradication rates lansoprazole (PP 91,59%) dibandingkan dengan rabeprazole (PP 91,98%)¹⁷. Menurut Liu *et al*, ada beberapa hal yang dapat mempengaruhi efektivitas PPI seperti 36 pasien yang diteliti merupakan pengguna NSAID yang mana hal tersebut dapat menurunkan efikasi dari PPI. Namun, temuan ini perlu diteliti lebih lanjut dengan studi yang lebih spesifik.¹⁷

Shinozaki *et al*, menyebutkan bahwa lansoprazole kurang stabil dalam meningkatkan pH gaster dibandingkan esomeprazole, sehingga efektivitas antibiotik untuk mengeradikasi *H. pylori* menurun. Lansoprazole tidak stabil terhadap pasien yang mengalami severe atrophic changes, karena berkurangnya sel parietal yang merupakan sel target dari lansoprazole.¹⁸ Sedangkan menurut Nishida *et al* lansoprazole membutuhkan dosis yang lebih tinggi untuk memperoleh efektivitas yang maksimal.¹⁹ Pada penelitian Kim *et al*, tidak disebutkan kausa perbedaan signifikan lansoprazole triple therapy dengan lansoprazole concomitant therapy dalam eradikasi *H. pylori*.²⁰

Jurnal yang diperoleh tentang omeprazole menunjukkan tingkat eradikasi *H. pylori* 86,7% . Nishizawa *et al* dengan eradication rates (PP) 100%.²¹ menyatakan bahwa omeprazole mampu mengeradikasi *H. pylori* dengan kombinasi rejimen amoxicillin dan metronidazole dibanding lansoprazole dengan kombinasi amoxicillin dan clarithromycin. Pada penelitian ini, Nishizawa *et al*

fokus membandingkan antibiotik metronidazole dan clarithromycin, yang menghasilkan bahwa metronidazole lebih direkomendasikan untuk bagian rejimen terapi *H. pylori*, karena tingkat resistensi clarithromycin dijepang lebih dari 30%.²¹

Berdasarkan hasil penelitian Alkim *et al*, omeprazole memiliki durasi kerja yang singkat dalam meningkatkan pH intragastric. Antibiotik seperti amoxicillin tidak stabil pada pH rendah dan memiliki waktu paruh 15 jam pada pH 2, Sedangkan clarithromycin akan berdegradasi pada lingkungan asam dan memiliki waktu paruh kurang dari 1 jam pada pH 2. Sehingga penggunaan omeprazole kurang efektif untuk eradikasi *H. pylori*.²²

Adapun Alkim *et al* dan Zhang *et al* menyatakan bahwa omeprazole kurang berefek terhadap CYP2C19 yang berfungsi untuk metabolisme PPI, sehingga efektivitas omeprazole menurun.^{22,23} McNicholl *et al* menyatakan bahwa efektivitas omeprazole concomitant therapy dan sequential therapy tidak berbeda signifikan secara statistik, namun concomitant therapy memiliki tingkat eradikasi paling tinggi.²⁴

Sebanyak 981 total jumlah pasien yang diterapi dengan lansoprazole menghasilkan 844 pasien sembuh. Sedangkan 363 total jumlah pasien eradikasi *H. pylori* dengan omeprazole, didapatkan 315 pasien sembuh. Berdasarkan hasil telaah jurnal diketahui jumlah eradication rates omeprazole sebesar 86,7% dan lansoprazole 86%. Hal ini menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan yang signifikan antara omeprazole dengan lansoprazole dalam eradikasi *Helicobacter pylori*.

Perbandingan Adverse Effect Omeprazole dan Lansoprazole pada rejimen terapi *H. pylori*

Efek samping merupakan salah satu kunci penting yang mempengaruhi keberhasilan eradikasi *H. pylori*. Berdasarkan efek samping akibat penggunaan omeprazole, McNicholl *et al*, menyebutkan efek samping tertinggi (63%) didapatkan pada rejimen concomitant therapy. Namun, sebagian besar pasien hanya mengalami efek samping yang ringan dan berdurasi singkat.²³ Adverse effect yang paling sering dialami pasien pasca penggunaan rejimen terapi omeprazole menurut penelitian Zhang *et al* adalah skin rash.²³

Nishizawa *et al*, melaporkan adverse effect dari omeprazole dan lansoprazole tidak signifikan, serta dapat dilihat dari efek samping yang dialami seluruh pasien tergolong ringan.²¹ Didukung dengan penelitian Chen, yang menyebutkan bahwa efek samping lansoprazole rendah (6.1%) dan bersifat ringan seperti pruritus.¹⁶

Menurut Zhang *et al*, frekuensi Adverse effect pada lansoprazole kombinasi clarithromycin lebih rendah daripada lansoprazole kombinasi metronidazole.²³ Selain itu, Kim *et al* menunjukkan bahwa mild adverse effect, lebih banyak terjadi

pada kelompok 5 *day quadruple therapy* dari pada standard 7 *day triple therapy*.²⁰

Prevalensi efek samping lansoprazole sebagian besar berupa *diarrhea*, *taste perversion* dan *dizziness*.^{13,17,18} Nishida *et al* juga menunjukkan *diarrhea* merupakan efek samping paling banyak terjadi (31%) dan satu pasien memilih untuk menghentikan terapi karena efek samping *severe diarrhea*.¹⁹

KESIMPULAN

Berdasarkan penelitian ini dapat disimpulkan bahwa:

1. Tidak ada perbedaan efektivitas dalam penggunaan rejimen terapi dengan omeprazole maupun lansoprazole untuk eradikasi *H. pylori*.
2. *Adverse effect* paling banyak terjadi pada rejimen terapi omeprazole berupa *skin rash* dan lansoprazole berupa *diarrhea*, *taste perversion* dan *dizziness*.

SARAN

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

1. Melakukan perbandingan efektivitas omeprazole dengan lansoprazole dengan metode klinis.
2. Melakukan perbandingan efektivitas antara omeprazole dan lansoprazole berdasarkan rejimen *Triple therapy* dan *Quadruple therapy*.

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]. Kim, J. S., Sung, J. K., Kang, S. H., Moon, H. S., & Jeong, H. Y. 2015. Clinical outcome of eradication therapy for gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma according to *Helicobacter pylori* infection status. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2015; 30, pp. 119-119.
- [2]. Khalifa, M. M., Sharaf, R. R., & Aziz, R. K. *Helicobacter pylori*: a poor man's gut pathogen?, *Gut pathogens*, 2010;2(1), 2.
- [3]. Simadibrata, M., Makmun, D., Abdullah, M., Syam, A. F., Fauzi, A., Renaldi, K., Maulahela, H., & Utari, A. P. Konsensus nasional penatalaksanaan dispepsia dan infeksi *Helicobacter pylori*. Jakarta: *PGI KSHPI*; 2014.
- [4]. Papastergiou, V., Georgopoulos, S. D., & Karatapanis, S. Treatment of *Helicobacter pylori* infection: meeting the challenge of antimicrobial resistance. *World journal of gastroenterology*, 2014;20(29), 9898–9911.
- [5]. Ierardi, E., Losurdo, G., Fortezza, R. F., Principi, M., Barone, M., & Leo, A. D. Optimizing proton pump inhibitors in *Helicobacter pylori* treatment: Old and new tricks to improve effectiveness. *World journal of gastroenterology*, 2019;25(34), 5097–5104.
- [6]. Yang, Y. X., & Metz, D. C. Safety of proton pump inhibitor exposure. *Gastroenterology*, 2010;139(4), 1115-1127.
- [7]. Mirdhatillah, S. Kajian Penggunaan Penghambat Pompa Proton di Rawat Inap Ilmu Penyakit Dalam RSCM. Jakarta: *FKUI*; 2015.
- [8]. Strand, D. S., Kim, D., & Peura, D. A. 25 Years of Proton Pump Inhibitors: A Comprehensive Review. *Gut and liver*, 2017;11(1), 27–37.
- [9]. Zeng, Y., Ye, Y., Liang, D., Guo, C., & Li, L. 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), 158–164.
- [10]. Chen J. The classification and pharmacological characteristics of proton pump inhibitors. *Shanghai Pharma*, 2013;34:3–7.
- [11]. Kurniawati, T., Madiadipoera, T., Sarbini, T. B., & Saifuddin, O. M. Perbandingan Efektivitas antara Omeprazol dan Lansoprazol terhadap Perbaikan Kualitas Hidup Penderita Rinosinusitis Kronik Akibat Refluks Laringofaring. *Majalah Kedokteran Bandung*. 2012. 44(3), 138-146.
- [12]. Javed, M., Ali, M. H., Tanveer, M. S., & Tanveer, M. H. Omeprazole vs Lansoprazole in the Management of Gastroesophageal Reflux Disease: A Systematic Literature Review. *Journal of Medical Research and Innovation*, 2020;4(2).
- [13]. Liang, X., Xu, X., Zheng, Q., Zhang, W., Sun, Q., Liu, W., Xiao, S., & Lu, H. Efficacy of bismuth-containing quadruple therapies for clarithromycin-, metronidazole-, and fluoroquinolone-resistant *Helicobacter pylori* infections in a prospective study. *Clinical*

- Gastroenterology and Hepatology*, 2013;11(7), 802-807
- [14]. Yanai, A., Sakamoto, K., Akanuma, M., Ogura, K., & Maeda, S. Non-bismuth quadruple therapy for first-line *Helicobacter pylori* eradication: a randomized study in Japan. *World Journal of Gastrointestinal Pharmacology and Therapeutics*, 2012;3(1), 1.
 - [15]. Zhang, W., Chen, Q., Liang, X., Liu, W., Xiao, S., Graham, D. Y., & Lu, H. Bismuth, lansoprazole, amoxicillin and metronidazole or clarithromycin as first-line *Helicobacter pylori* therapy. *Gut*, 2015;64(11), 1715-1720.
 - [16]. Chen, L., He, J., Wang, L., Ge, Q., Chu, H., Chen, Y., Chen, X., Long, Y., Deng, Y., He, H., & Li, A. Efficacies of different proton pump inhibitor-based 14-day bismuth-furazolidone quadruple regimens for the initial eradication of *Helicobacter pylori* in the southeast coastal region of China: an open-label, randomized clinical trial. *Clinical and Experimental Medicine*, 2018;18(4), 569-576.
 - [17]. Liu, M. K., Wu, I. C., Lu, C. Y., Kuo, C. H., Yu, F. J., Liu, C. J., Hsu, P., Hsu, W. H., Su, Y. C., Chen, A. & Wu, D. C. Randomized trial comparing rabeprazole-versus lansoprazole-based *Helicobacter pylori* eradication regimens. *The Kaohsiung journal of medical sciences*, 2013;29(7), 379-384.
 - [18]. Shinozaki, S., Nomoto, H., Kondo, Y., Sakamoto, H., Hayashi, Y., Yamamoto, H., Lefor, A. K., & Osawa, H. Comparison of vonoprazan and proton pump inhibitors for eradication of *Helicobacter pylori*. *The Kaohsiung journal of medical sciences*, 2016;32(5), 255-260.
 - [19]. Nishida, T., Tsujii, M., Tanimura, H., Tsutsui, S., Tsuji, S., Takeda, A., Inoue, A., Fukui, H., Yoshio, T., Kishida, O., & Ogawa, H. Comparative study of esomeprazole and lansoprazole in triple therapy for eradication of *Helicobacter pylori* in Japan. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, 2014;20(15), 4362.
 - [20]. Kim, S. Y., Lee, S. W., Hyun, J. J., Jung, S. W., Koo, J. S., Yim, H. J., Park, J. J., Chun, H. J., & Choi, J. H. Comparative study of *Helicobacter pylori* eradication rates with 5-day quadruple “concomitant” therapy and 7-day standard triple therapy. *Journal of clinical gastroenterology*, 2013;47(1), 21-24.
 - [21]. Nishizawa, T., Suzuki, H., Suzuki, M., Takahashi, M., & Hibi, T. Proton pump inhibitor-amoxicillin-clarithromycin versus proton pump inhibitor-amoxicillin-metronidazole as first-line *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Journal of clinical biochemistry and nutrition*, 1203270151-1203270151. 2011.
 - [22]. Alkim, H., Iscan, M., & Oz, F. Effectiveness of ranitidine bismuth citrate and proton pump inhibitor based triple therapies of *Helicobacter pylori* in Turkey. *Libyan Journal of Medicine*, 2011;6(1).
 - [23]. Zhang, L., Mei, Q., Li, Q. S., Hu, Y. M., & Xu, J. M. The effect of cytochrome P2C19 and interleukin- 1 polymorphisms on *H. pylori* eradication rate of 1- week triple therapy with omeprazole or rabeprazole, amoxycillin and clarithromycin in Chinese people. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*, 2010;35(6), 713-722.
 - [24]. McNicholl, A. G., Marin, A. C., Molina-Infante, J., Castro, M., Barrio, J., Ducons, J., Calvet, X., Montoro, M., Bory, F., & Perez-Aisa, A. Randomised clinical trial comparing sequential and concomitant therapies for *Helicobacter pylori* eradication in routine clinical practice. *Gut*, 2014;63(2), 244-24.